Ministero della Salute

SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACIA OSPEDALIERA E DEI SERVIZI FARMACEUTICI DELLE AZIENDE SANITARIE

AIOM

FEDERAZIONE ORDINI FARMACISTI ITALIANI

eahp

Il Farmacista di Dipartimento

quale strumento per la prevenzione degli errori in terapia e l'implementazione delle politiche di Governo clinico in ambito oncologico

Manuale teorico-pratico

Il Farmacista di Dipartimento quale strumento per la prevenzione degli errori in terapia e l'implementazione delle politiche di Governo clinico in ambito oncologico

Ministero della Salute

Società Italiana di Farmacia Ospedaliera
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie (SIFO)

Federazione degli Ordini dei Farmacisti Italiani (FOFI)

Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)

European Association of Hospital Pharmacist (EAHP)

Il Farmacista di Dipartimento
quale strumento per la prevenzione degli errori in terapia e l'implementazione delle politiche di Governo clinico in ambito oncologico

Manuale teorico-pratico

In copertina
immagine di un'ospedale con vari ammalati: al centro un medico e uno speziale
(Johanne da Cuba - *Hortus Sanitatis*, Maguntia, 1491)

© 2011
Ministero della Salute
Viale Giorgio Ribotta, 5
Tel. 06/59941
www.salute.gov.it - dgprog@postacert.sanita.it

SIFO - Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi farmaceutici della Aziende sanitarie
Via Carlo Farini, 81 - 20159 Milano
Tel. 02/6071934 - Fax 02/69002476
www.sifoweb.it - segreteria@sifoweb.it

Il presente Manuale è stato realizzato con il finanziamento della Direzione Generale della programmazione sanitaria, dei livelli di assistenza e dei principi etici di sistema - Ministero della Salute - nell'ambito delle iniziative attuate tramite le quote derivanti da "prestazioni rese a richiesta ed utilità dei soggetti interessati", ai sensi della Legge 29 dicembre 1990, n. 407, art. 5, comma 12.

TUTTI I DIRITTI RISERVATI
Tutti i diritti sono riservati, in particolare il diritto di duplicazione e di diffusone, nonchè il diritto di traduzione. Nessuna parte dell'Opera può essere riprodotta in alcuna forma (per fotocopia, microfilm od altri procedimenti) senza il consenso scritto dell'Editore).

Prefazione

Il Ministero della Salute, nell'ambito del Programma nazionale per la Sicurezza dei pazienti, ha avviato numerose attività con l'intento di individuare strategie e strumenti per la realizzazione di politiche volte alla qualità dell'assistenza sanitaria. Gli obiettivi perseguiti, ritenuti di prioritario interesse nazionale in ambito sanitario, riguardano i più rilevanti aspetti del Governo Clinico tra cui la partecipazione dei cittadini, il governo delle tecnologie, la formazione, la gestione della documentazione clinica, l'assistenza in fasce di età di maggiore criticità nonché la corretta gestione delle terapie farmacologiche.

Nel mese di marzo del 2010 è stato avviato da parte del Ministero della Salute il Programma/Progetto "Il Farmacista di Dipartimento quale strumento per la prevenzione degli errori in terapia e l'implementazione delle politiche di Governo Clinico in ambito oncologico".

Tale Progetto è stato affidato, in base alle esperienze maturate ed alle iniziative intraprese nel settore considerato, alla Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie (SIFO), che si è avvalsa per la realizzazione di un gruppo di lavoro composto da esperti e rappresentanti di Istituzioni ed Aziende Sanitarie, espressione di tutte le aree del Paese, al fine di assicurare un omogeneo coinvolgimento nelle attività ed una estesa condivisione dei risultati. L'iniziativa ha come ***obiettivo generale*** *quello di produrre un modello di riferimento per avviare l'introduzione del Farmacista di Dipartimento nelle strutture sanitarie che contempli tutto il percorso che deve essere attuato (dalla formazione alla verifica sul campo ed ai report di analisi di questa attività) al fine di ridurre gli errori in terapia e migliorare la qualità delle prestazioni sanitarie.*

Le motivazioni che hanno portato a questa innovativa azione nel campo sanitario, risiedono nel fatto che nell'ambito della Clinical Governance il Farmacista di Dipartimento, attraverso la collaborazione sinergica con altre figure professionali, contribuisce significativamente alla ***sicurezza*** *dei pazienti; in particolare può concorrere a prevenire gli errori in terapia e minimizzarne gli esiti, intervenendo in ognuna delle fasi che caratterizzano il percorso del farmaco in ospedale: prescrizione, preparazione, trascrizione, distribuzione, somministrazione e monitoraggio. La letteratura, inoltre, evidenzia i vantaggi correlati all'introduzione del Farmacista di Dipartimento nella pratica clinica indicando che la presenza di un farmacista, anche durante le visite in reparto, ha ridotto drasticamente gli eventi avversi con un notevole risparmio sui costi sanitari farmaceutici ed una riduzione della durata delle degenze.*

Il Progetto ha inteso sperimentare quanto sopra esposto in cinque strutture sanitarie italiane e ha permesso di realizzare un documento programmatico che fornisce ai farmacisti, ai manager aziendali, agli altri operatori sanitari coinvolti nella gestione del farmaco e alle Istituzioni, tutte le indicazioni necessarie per potere sperimentare questa nuova figura professionale, evidenziando il reale contributo che può essere offerto alla prevenzione degli errori in terapia e quindi al miglioramento della qualità delle cure.

Il presente documento di indirizzo, redatto sulla scorta delle sperimentazioni effettuate, prevede la trasferibilità in altre realtà anche meno dotate di risorse umane e tecnologiche.

Gli Enti esterni che hanno collaborato al Programma sono: la Federazione degli Ordini dei Farmacisti Italiani (FOFI); l'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM); l'European Association of Hospital Pharmacists (EAHP); l'Istituto Clinico Humanitas di Rozzano (MI); l'IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza di San Giovanni Rotondo (FG); il Centro elaborazione dati dell'Università Bocconi di Milano e le cinque strutture sanitarie arruolate secondo i criteri condivisi dal gruppo di lavoro e dal Ministero della Salute.

Sono state coinvolte nella sperimentazione: l'Azienda Ospedaliero - Universitaria San Giovanni Battista di Torino (Le Molinette); l'Istituto Oncologico Veneto IRCCS; l'Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona; l'Istituto Tumori "Giovanni Paolo II"- IRCCS Ospedale Oncologico di Bari e l'Ospedale " San Vincenzo " di Taormina dell'Azienda Sanitaria Provinciale di Messina.

I criteri adottati per la scelta delle strutture sanitarie sono stati: la provata esperienza relativamente all'attività di Farmacista di Dipartimento; il riconoscimento/attenzione circa la figura del Farmacista di Dipartimento/Reparto attestata da atti Deliberativi a livello Aziendale e/o regionale; la centralizzazione in farmacia della manipolazione dei Farmaci Antiblastici; il coinvolgimento delle Direzioni Aziendali in precedenti attività mirate alla prevenzione degli errori in terapia; la presenza dell'Unità di Rischio Clinico/Clinical Risk Management; la rappresentatività geografica.

I risultati della sperimentazione sono confluiti in report ed hanno dimostrato il cambiamento tra il prima e il dopo l'introduzione del Farmacista di Dipartimento attraverso l'analisi di opportuni indicatori di processo e di esito, quali: le prescrizioni conformi al Registro AIFA dei farmaci oncologici sottoposti a monitoraggio (Registro AIFA- Onco); il monitoraggio delle prescrizioni off - label dei medicinali; la riduzione del valore in Euro delle scorte dei medicinali nell'armadio di reparto; la diminuzione delle ri-ospedalizzazioni per eventi/reazioni avverse da medicinali; la registrazione di near miss; la qualità percepita da parte degli operatori sanitari e dei pazienti.

Nel mese di giugno del 2010 è stato realizzato, presso il Ministero della Salute, un evento formativo della durata di una settimana al quale hanno partecipato i farmacisti specializzati, selezionati tramite valutazione del curriculum e colloquio, nonchè i direttori di farmacia e i direttori delle Aziende Sanitarie incluse nella sperimentazione.

Il Ministero, per il tramite dell'Ufficio III della Direzione Generale della Programmazione Sanitaria, è comunque responsabile del coordinamento, del monitoraggio e della valutazione del Programma/Progetto affinché la realizzazione sia coerente con gli obiettivi stabiliti riguardo gli aspetti tecnico-scientifici ed amministrativi.

Nel mese di ottobre 2011 è organizzata una giornata di presentazione del Programma/Progetto, frutto della collaborazione tra Ministero della Salute e SIFO, che vede una successiva fase di implementazione dell'iniziativa estesa a tutte le realtà sanitarie del Paese.

Presentazione del Direttore Generale della Programmazione Sanitaria del Ministero della Salute

Appare sempre più indispensabile prendere atto dei graduali cambiamenti che hanno caratterizzato gli ultimi anni dell'assistenza sanitaria e che hanno richiesto nuove responsabilità da parte degli Organismi che si occupano di sanità. Se da un lato è auspicabile che le innovazioni tecnologiche e scientifiche siano messe al servizio di pazienti e di operatori, è altresì fondamentale che si acquisisca un modo diverso di operare, sempre nel rispetto di LEA, che sia sinonimo di miglioramento della performance delle Aziende sanitarie; ciò implica necessariamente il superamento di barriere che ostacolano la comunicazione, il trasferimento di conoscenze tra professionisti e la possibilità di lavorare in squadra, per dare risalto alla multidisciplinarietà e multiprofessionalità.

Il Farmacista di Dipartimento trova giusta collocazione in questo passaggio culturale svolgendo funzioni diverse e supportando, con il bagaglio di competenze acquisite tramite idonea formazione e rafforzate da specifici addestramenti sul campo, la gestione dei processi intra ed extra ospedalieri.

Il presente Manuale corona un percorso iniziato, nell'ambito delle politiche volte all'implementazione del Governo Clinico, in stretta collaborazione con AIFA, FOFI, SIFO, FNOMCeO, IPASVI, e che ha visto la produzione di manuali e corsi quali "Sicurezza dei pazienti e gestione del rischio clinico: la qualità dell'assistenza farmaceutica" dove viene data enfasi all'integrazione tra i professionisti che lavorano in ospedale e sul territorio. E in tal senso sono orientati anche i decreti legislativi finalizzati all'individuazione di nuovi servizi a forte valenza socio-sanitaria da erogare in farmacia nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale.

Il Manuale, unico nel suo genere, è sicuramente uno strumento metodologico che può dare impulso al costante miglioramento della qualità delle cure; la sua trasferibilità anche in altre aree di grandi criticità oltre quella oncologica garantirà efficacia ed efficienza a tutela della salute delle persone.

E' auspicabile che esso sia di stimolo per Regioni e Province autonome nonché Aziende sanitarie e Ordini professionali per avviare iniziative, anche formative, che riguardino l'introduzione di questa nuova figura, il Farmacista di Dipartimento, nella attività quotidiana finalizzata soprattutto alla sicurezza e qualità dell'assistenza sanitaria.

Dott. Francesco Bevere

Presentazione del Presidente della Federazione degli Ordini dei Farmacisti Italiani (FOFI)

Per chi rappresenta la professione del farmacista in tutte le sue declinazioni è motivo di grande soddisfazione constatare come anche l'Italia si stia allineando alla tendenza internazionale che vede una sempre maggiore presenza attiva del farmacista nel processo di cura in ospedale - *setting* nel quale sono nate queste esperienze - sul territorio e nei programmi di integrazione tra ospedale e territorio. La prova migliore dell'inizio di questo allineamento è questo Manuale "Il Farmacista di Dipartimento quale strumento per la prevenzione degli errori in terapia e l'implementazione delle politiche di Governo clinico in ambito oncologico", che rappresenta la ricaduta teorico-formativa di un progetto pilota avviato dal Ministero della Salute in cinque centri di riferimento oncologici rappresentativi dell'eccellenza nazionale in questa branca specialistica.

La Federazione degli Ordini dei Farmacisti ha da sempre auspicato che anche ai professionisti del farmaco italiani si aprissero gli stessi spazi di intervento dei loro colleghi statunitensi ed europei. Già nell'ottobre 2006, infatti, venne presentato a Palazzo Marini, a Roma, il documento federale sulla professione, nel quale si indicavano le linee di sviluppo dei diversi ruoli professionali del farmacista, tra i quali quello del Farmacista di Dipartimento aveva un posto di primo piano. Quel documento non risponde soltanto alla necessità di prefigurare uno sviluppo della figura professionale, anche in termini di occupazione, ma cerca di rispondere anche al radicale cambiamento che il farmaco ha attraversato negli ultimi decenni. Un cambiamento che si concretizza in differenti aspetti: per esempio, sempre più spesso il farmaco come entità chimica/biochimica richiede per esprimere tutta la sua efficacia una serie di interventi professionali qualificati. Allo stesso tempo, il farmaco è sempre più presente in tutti i momenti della vita della persona e in tutti gli ambiti sociali. Garantire la piena sicurezza dell'uso del farmaco, in questo scenario così differente da quello del passato anche recente, richiede un intervento sempre più articolato del farmacista, che attraversi tutte le fasi della cura: l'ospedale, il trattamento ambulatoriale, il trattamento domiciliare. Ma nel maggiore coinvolgimento del farmacista non è in gioco soltanto l'aspetto clinico, perché collaborando all'applicazione della massima appropriatezza nell'uso del farmaco, il farmacista può contribuire significativamente anche alla sostenibilità economica dell'assistenza sanitaria, cioè a una delle sfide capitali che si presentano alla società moderna.

Sulla base di questa analisi la Federazione si è adoperata perché questa visione della professione trovasse uno spazio adeguato nei progetti di innovazione e riforma dell'assistenza sanitaria e sono lieto di poter dire che questo impegno ha trovato un prezioso alleato nel Ministero della Salute, in particolare nella Direzione Generale Programmazione Sanitaria, nell'Ufficio III. Questo Progetto dedicato alla figura del Farmacista di Dipartimento, del resto, non è il primo frutto di questa sintonia di intenti, che già ha portato alla realizzazione, nel 2010, di un corso di formazione sul Rischio

Clinico legato al farmaco nel quale, per la prima volta, il tema veniva affrontato anche dal punto di vista del farmacista territoriale, a ulteriore riprova del suo carattere innovativo.
Quella indicata da queste iniziative è la strada maestra per il miglioramento complessivo del nostro Servizio Sanitario Nazionale, e la collaborazione tra il Ministero e la professione è la migliore garanzia che questo percorso è destinato a proseguire.

Dott. Andrea Mandelli

Presentazione del Presidente della European Association of Hospital Pharmacist (EAHP)

La Farmacia Ospedaliera si è sviluppata negli ultimi anni a livello Europeo in modo eccellente proponendo in molti Paesi la figura del Farmacista di Dipartimento come nuova professionalità. Il farmacista ha trovato in questa funzione il suo ruolo accademico nel team della cura del paziente ed ha dimostrato di essere un valido aiuto nel ridurre gli errori e rendere la cura dei farmaci sicura, economica ed efficiente. Questo sviluppo è frutto del lavoro lungimirante di alcuni pionieri e non è stato facile superare le resistenze, a volte anche da parte della nostra stessa professione.
È per me, quindi, un grandissimo piacere e un onore presentare questo Manuale quale frutto di un'iniziativa a livello ministeriale che non trova in Europa molti altri esempi. Nella sua chiara e ben elaborata struttura, il manuale offre a tutti quei farmacisti che non si accontentano di un ruolo passivo, un valido aiuto nella realizzazione di progetti finalizzati a migliorare la cura dei pazienti. Mi auguro che molti farmacisti, giovani e meno giovani, trovino nel Manuale l'ispirazione necessaria a muovere la nostra professione su quest'ardua strada.
Solo in pochi Paesi i Ministeri hanno avuto un ruolo così attivo nello spingere avanti l'interdisciplinarità necessaria a raggiungere l'*optimum* per i nostri pazienti e da un punto di vista Europeo mi augurerei che altri Ministeri prendessero esempio da questa iniziativa Italiana. La SIFO ha contribuito in modo eccellente alla realizzazione di questo Progetto e mi sembra quasi certo poter prevedere che i pochi ospedali partecipanti a questa sperimentazione diventeranno nei prossimi anni decine, e centinaia di Farmacisti di Dipartimento saranno accanto ai medici al letto del paziente.
La Farmacia Ospedaliera Italiana ha fatto con questo Progetto e il suo Manuale un grande passo in avanti ed auguro a tutti gli Enti e persone coinvolte il successo meritato adesso e in futuro.

Dott. Roberto Frontini

Presentazione del Presidente della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi farmaceutici della Aziende sanitarie (SIFO)

La continua evoluzione del Sistema Sanitario in Italia, dovuta al diffondersi di tecnologie innovative e all'acquisizione di una consapevolezza sempre più matura da parte dei cittadini dei propri diritti e reali bisogni di salute, rende necessario un parallelo adeguamento dei servizi offerti e delle competenze professionali.
Al tempo stesso emerge, in modo irrinunciabile, l'esigenza di garantire la sostenibilità dell'innovazione da parte del SSN e la sicurezza per il paziente e per l'operatore.
E' ormai chiaro che solo lavorando in team è possibile raggiungere tali risultati e per questo diventa imperativo proporre nuovi modelli gestionali che prevedano scambi di competenze ed esperienze nonchè sviluppo delle migliori pratiche cliniche.
Con queste premesse il Farmacista Ospedaliero, già da anni efficacemente orientato alla Farmacia Clinica e alla Pharmaceutical Care, è chiamato sempre più ad uscire dalla propria farmacia per operare in reparto, a fianco del medico e al letto del paziente, così come già da tempo avviene in molte realtà a livello internazionale.
Le prime esperienze sviluppatesi in Italia in tal senso, anche se in modo non strutturato, sono state così incoraggianti da indurre il Ministero della Salute e la SIFO ad avviare uno specifico Programma finalizzato a sperimentare il modello di Farmacista di Dipartimento e a promuovere l'implementazione di tale figura professionale nel nostro Paese in tutte le realtà e le attività cliniche.
Per assicurare il raggiungimento di risultati validi e riproducibili, nella conduzione dei questo Programma si è ritenuto imprescindibile il supporto delle Professioni Mediche, delle Direzioni Sanitarie, della Federazione degli Ordini dei Farmacisti Italiani, del Mondo Accademico, delle Società Scientifiche coinvolte a livello nazionale ed europeo, quali l'AIOM e l'EAHP.
Il Progetto, condotto con elevato rigore scientifico, ha prodotto, tra l'altro - quale risultato tangibile- questo Manuale teorico-pratico con l'obiettivo generale di mettere a disposizione delle Istituzioni, dei Farmacisti, delle altre Professioni Sanitarie e delle Associazioni dei Pazienti uno strumento valido e fruibile per consentire, attraverso la diffusione della figura del Farmacista di Dipartimento, il miglioramento della qualità dell'assistenza sanitaria.
Sono certa che l'utilizzo di questo testo rappresenterà un forte stimolo per tutti i Colleghi che desiderino migliorare ed ampliare la propria pratica professionale con le risorse realmente disponibili, e un ottimo strumento per le Istituzioni che vogliano realizzare modelli finalizzati ad assicurare la qualità dell'assistenza farmaceutica anche attraverso un efficace governo della spesa e la sicurezza delle cure al paziente.
La SIFO continuerà ad impegnarsi per promuovere, seguire e appoggiare tutte le Strutture Sanitarie e i colleghi che vogliano intraprendere percorsi per lo sviluppo delle attività correlate al Farmacista di Dipartimento, in in ogni parte d'Italia a prescindere dall'entità delle risorse umane e strutturali disponibili.
Un particolare ringraziamento va al Ministero della Salute – Ufficio III - Dipartimento

della Programmazione e dell'Ordinamento del SSN – per aver creduto in questo Progetto e a tutti i professionisti che hanno offerto generosamente e incondizionatamente il proprio prezioso contributo credendo fermamente che i migliori risultati in ambito sanitario non si ottengono rivolgendo sempre e solo lo sguardo al proprio interno bensì, abbandonate le politiche corporative, guardando insieme verso il supremo Obiettivo: migliorare la qualità di vita delle persone bisognose di salute.

Dott.ssa Laura Fabrizio

Presentazione del Presidente dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)

La realtà oncologica italiana vive la sua quotidianità alla costante ricerca di un miglioramento delle proprie strutture, dei servizi offerti ai pazienti, dell'efficacia delle terapie e di tutto quanto concerne la pratica clinica. La perfezione, lo sappiamo, è un obiettivo difficile o forse impossibile da raggiungere. Ma esistono alcuni strumenti che possono essere concretamente applicati all'attività ospedaliera di tutti i giorni per avvicinarsi sempre di più al sogno della perfezione. Uno di questi è senza dubbio l'introduzione della figura del farmacista all'interno del reparto oncologico. Un'innovazione che l'Associazione Italiana Oncologia Medica considera di primaria importanza.

Questo nuovo ruolo del farmacista, che da ospedaliero diventa vero e proprio farmacista di dipartimento, ci regala un importante alleato per il raggiungimento di due prestigiosi obiettivi: la prevenzione degli errori in terapia e l'implementazione delle politiche di governo clinico in ambito oncologico. Traguardi ambiziosi, che possono essere raggiunti con l'impiego di farmacisti di dipartimento che lavorano in corsia a stretto contatto con il medico e permettono una gestione più oculata del farmaco, abbattendo inoltre del 30% le possibilità di errori come gli scambi delle medicine tra un paziente e l'altro. Dati sorprendenti ma reali, che si basano su risultati già registrati in alcuni ospedali italiani. In oncologia, ma anche nelle altre branche mediche, l'appropriatezza nella scelta del farmaco per ogni paziente sta assumendo infatti un ruolo sempre maggiore: trattamenti mirati, dosaggi targetizzati, monitoraggio dell'efficacia e del rapporto benefici-costi sono tematiche sempre più all'ordine del giorno e che per alcuni medicinali molto costosi come quelli oncologici assumono un'importanza fondamentale.

Tutto ciò in un quadro come l'attuale caratterizzato da un'obbligatoria ricerca delle lacune organizzative, dove il primo passo per una sanità più efficiente e vicina ai bisogni dei malati è investire sul personale. Per questi motivi, la figura del farmacista di

dipartimento, inserito nei reparti di oncologia ed onco-ematologia può produrre risultati concreti in termini di risparmi e di riduzione degli errori, essendo inoltre un utilissimo ausilio all'oncologo clinico per un lavoro sempre più caratterizzato dall'interdisciplinarietà. Un aspetto importante, quindi, riveste e rivestirà la formazione di queste nuove figure, che dovranno essere in possesso delle competenze necessarie per poter svolgere l'attività di farmacista di dipartimento ai fini della sicurezza dei pazienti in ambito oncologico, contribuendo all'elaborazione di un modello di questo ruolo che possa essere adottato in realtà diverse e assicurando il contributo nella prevenzione degli errori in terapia farmacologica e quindi nel miglioramento della qualità delle cure.

In questo quadro si staglia la proficua collaborazione di AIOM con i farmacisti ospedalieri e con la SIFO, che da anni ormai conduce una intensa e precisa sperimentazione sul campo che ha prodotto risultati tangibili a disposizione delle Istituzioni. Non solo, abbiamo dato vita ad un tavolo permanente AIOM-SIFO che coinvolge cinque rappresentanti per ciascuna delle due società per stilare position paper, documenti e raccomandazioni tesi a meglio definire i rapporti fra le due figure professionali e l'ottimizzazione dei passaggi. L'obiettivo comune, che questo manuale ben esemplifica e riassume, è il superamento dell'apparente contrapposizione fra oncologo che deve curare, prescrivere e somministrare i farmaci ed il farmacista che deve, invece, risparmiare. Una contrapposizione semplicistica e falsa che oggi si è trasformata invece in una vera propria collaborazione, in cui l'oncologo decide quali sono i farmaci più appropriati e ne discute, a seconda dei casi, con il farmacista, coinvolto a pieno titolo nel percorso terapeutico.

Dott. Marco Venturini

INDICE

Guida all'uso del manuale ..... pag. 16

PARTE PRIMA

CAPITOLO 1 – L' INTRODUZIONE

1. Introduzione ..... " 20
1.1 Dal Farmacista Ospedaliero al Farmacista di Dipartimento ..... " 20
1.1.1 Il farmacista di Reparto/Dipartimento ..... " 20
1.1.2 Modelli internazionali ..... " 21
1.1.3 Gli attuali modelli nazionali ..... " 24
1.2 Brevi cenni di rischio Clinico, Qualità e organizzazione Dipartimentale ..... " 25
1.2.1 La cultura della sicurezza e la gestione del rischio clinico. Le attività del Ministero della Salute. Le raccomandazioni. ..... " 25
1.2.2 Strumenti, tecniche e metodologie per la Qualità ..... " 31
1.2.3 L'organizzazione dipartimentale nelle Aziende Sanitarie ..... " 32

CAPITOLO 2 - LA FORMAZIONE CLINICA DEL FARMACISTA IN ONCO-EMATOLOGIA

2. Oncoematologia ..... " 37
2.1 Oncologia ..... " 37
2.1.1 Inquadramento fisio-patologico delle principali neoplasie (mammella, polmone, colon-retto) ..... " 37
2.1.2. Significato pratico-prognostico di alcuni esami ematochimici e radiologici nella diagnosi clinica ..... " 39
2.1.3. Il concetto di anamnesi farmacologica all'atto del ricovero ..... " 40
2.1.4. La tossicità organo specifica: aspetti generali ..... " 41
2.1.5. Principali Linee Guida d'utilizzo di farmaci in ambito oncologico (mammella, polmone, colon–retto) ..... " 41
2.2 Ematologia ..... " 44
2.2.1. Inquadramento fisio-patologico delle principali neoplasie ematologiche (Mieloma Multiplo, Linfoma Hodgkin e non Hodgkin, Leucemia Mieloide Acuta e Cronica) ..... " 44
2.2.2. Significato pratico-prognostico di alcuni esami ematochimici e radiologici nella diagnosi di una neoplasia ematologica ..... " 47
2.2.3. Il concetto di anamnesi farmacologica all'atto del ricovero ..... " 49
2.2.4. La tossicità organo-specifica: aspetti generali. ..... " 51
2.2.5. Principali Linee Guida d'utilizzo di farmaci in ambito ematologico (Mieloma, Linfoma Hodgkin e non Hodgkin, Leucemia Mieloide Acuta e Cronica) ..... " 53

CAPITOLO 3 – GLI INDICATORI DI ESITO E DI PROCESSO DEL PROGETTO

3. Indicatori ..... " 57
3.1 Introduzione agli indicatori in sanità ..... " 57
3.2 Controllo di gestione di un ospedale e relativi indicatori ..... " 58
3.3 Gli indicatori utilizzati nel Progetto ..... " 58
3.3.1 Indicatori di efficienza (processo e costo unitario) ..... " 59
3.3.2 Indicatori di esito e di qualità del processo ..... " 60

PARTE SECONDA

CAPITOLO 4 - LA PRESCRIZIONE

4. Prescrizione ... " 64
4.1 Il problema della gestione delle prescrizioni *off label* in Oncologia. ... " 64
4.2 Esempi pratici di gestione delle prescrizioni *off label* in Oncologia ... " 65
4.3 La gestione degli errori di prescrizione in Oncologia. ... " 66
4.4 Monitoraggio AIFA dei farmaci oncologici. ... " 67
4.5 Appropriatezza d'utilizzo delle Fonti Primarie, Secondarie e Terziarie nella stesura di un report dedicato all'Unità Operativa. ... " 68
4.6 Gestione delle Linee Guida nazionali nella pratica clinica ... " 70
4.7 Potenziali supporti tecnologici ed informatici al servizio del farmacista: i pro ed i contro gestione di un armadio informatizzato ... " 71
4.8 Il farmacista nella gestione delle sperimentazioni cliniche in Oncologia. ... " 72

CAPITOLO 5 - L'ACQUISIZIONE

5. Acquisizione ... " 74
5.1 L'utilità del Prontuario: dall'ospedale all'Unità Operativa. ... " 74
5.2 Gestione dell'acquisto di farmaci esteri appartenenti a diverse categorie ... " 76

CAPITOLO 6 - LA DISTRIBUZIONE

6. Distribuzione ... " 79
6.1 Applicazione della Raccomandazione n. 7 all'interno di un reparto ... " 79
6.2 Distribuzione degli stupefacenti per la terapia del dolore con riferimenti alla Legge n. 38/2010 ... " 80

CAPITOLO 7 - LA TRASCRIZIONE

7. Trascrizione ... " 83
7.1 La prevenzione degli errori in terapia legati all'uso dei medicinali LASA: gli errori di trascrizione ... " 83
7.2 Gestione sicura dei farmaci LASA: esempi pratici ... " 84
7.3 La scheda unica di terapia e la documentazione sanitaria ... " 85
7.4 La documentazione sanitaria: la cartella clinica, la cartella clinica integrata. ... " 86
7.5 La documentazione sanitaria: la Cartella Infermieristica ... " 87

CAPITOLO 8 - LA PREPARAZIONE E LA SOMMINISTRAZIONE

8. Preparazione e somministrazione ... " 89
8.1 La centralizzazione dei farmaci antiblastici. L'importanza degli aspetti chimico-fisici e microbiologici nell'ambito dell'allestimento personalizzato della terapia ... " 89
8.2 La preparazione del campione sperimentale nell'ambito di una farmacia ospedaliera ... " 90
8.3 La prevenzione delle incompatibilità chimico-fisiche nella miscela di alcuni farmaci o elettroliti nella preparazione delle terapie ... " 98
8.4 Miscele utilizzate nella terapia del dolore cronico ... " 100
8.5 Supporto alla decisione della nutrizione parenterale del paziente oncologico. ... " 102
8.6 Dispositivi medici in Oncologia ... " 104
8.7 L'identificazione del paziente ... " 106

CAPITOLO 9 - LA SEGNALAZIONE

9. Segnalazione ... " 108
9.1 L'Osservatorio di Monitoraggio degli Eventi Sentinella presso il Ministero della Salute. Il sistema di monitoraggio SIMES. ... " 108
9.2 La vigilanza sui dispositivi medici, dispositivi medici impiantabili attivi e dispositivi diagnostici in vitro ... " 109
9.3 Panorama della normativa nazionale ed europea di riferimento nell'ambito delle segnalazioni di reazioni avverse (Rete Nazionale della Farmacovigilanza/Eudravigilance). " 111
9.4 L'importante significato della Farmacovigilanza attiva. ... " 112
9.5 Farmacovigilanza attiva: un esempio pratico ... " 113

CAPITOLO 10 - IL MONITORAGGIO

10. Monitoraggio ... " 116
10.1 Monitoraggio del paziente oncologico: le competenze dell'infermiere ... " 116
10.2 Gli errori di monitoraggio nella pratica infermieristica ... " 117
10.3 Tossicità organo – specifica: aspetti generali. ... " 117
10.4 Esempi pratici di interazione farmacologica. ... " 123

CAPITOLO 11 - LA DIMISSIONE

11. Dimissione ... " 125
11.1 L'Assistenza Farmaceutica nella Dimissione e nella Continuità Ospedale–Territorio (HT). " 125
11.2 Il *counseling* al paziente e l'aderenza alle terapie all'atto della dimissione ... " 127
11.3 La responsabilità professionale. ... " 130

CAPITOLO 12 - LA COMUNICAZIONE

12. Comunicazione ... " 132
12.1 L'approccio comunicativo con il paziente e tra le diverse figure professionali. ... " 132
12.2 Assistenza infermieristica: considerazioni ... " 133
12.3 Comunicazione in Oncologia e supporto psicologico alla persona ... " 134
12.4 Qualità percepita dagli Utenti ... " 136

CAPITOLO 13 – LA VALUTAZIONE ECONOMICA DEL FARMACO

13. Valutazione economica del farmaco ... " 139
13.1 Farmacoeconomia: principi di base necessari per un'applicazione pratica in reparto. ... " 139
13.2 L'utilizzo del sistema informativo "File F" in Oncologia ... " 140

CAPITOLO 14 - ESEMPI PRATICI DI MIGLIORAMENTO DELLA PRATICA CLINICA RISPETTO AGLI INDICATORI DI ESITO E PROCESSO

14. Esempi pratici di miglioramento della pratica clinica ... " 142
14.1 Appropriatezza prescrittiva ... " 142
14.2 Ottimizzazione della gestione dei farmaci in reparto ... " 143
14.3 Sicurezza del trattamento farmacologico ... " 145

PARTE TERZA

CAPITOLO 15 – IL PROGETTO MINISTERIALE: ASPETTI PRATICI E RISULTATI

15. Progetto Ministeriale: aspetti pratici e risultati ... " 148
15.1 Il progetto ministeriale: fasi del programma ... " 148
15.2 Le esperienze nelle cinque Aziende Sanitarie selezionate ... " 153
15.3 Il monitoraggio degli indicatori: risultati della fase sperimentale ... " 164
15.4 Considerazioni conclusive e prospettive future ... " 177
15.5 Flow-chart del farmacista di dipartimento ... " 179

PARTE QUARTA

CAPITOLO 16 – CONSIDERAZIONI FINALI

16. Considerazioni finali ... " 182
16.1 La Trasferibilità ... " 182
16.2 L'Impatto sull'organizzazione aziendale ... " 183
16.3 Il Glossario ... " 184

Autori e ringraziamenti ... " 187

GUIDA ALL'USO DEL MANUALE

In questo manuale possiamo distinguere tre parti fondamentali:

La prima parte, di carattere introduttivo, si compone di tre capitoli: nel primo si pone in evidenza il ruolo del Farmacista di Dipartimento confrontando il modello italiano con gli attuali modelli internazionali e si introduce, a cura del Ministero della Salute, l'importante concetto del Rischio Clinico e della sua gestione attraverso l'applicazione delle Raccomandazioni ministeriali. Si analizza, inoltre, l'aspetto organizzativo delle Aziende Sanitarie sul territorio nazionale e sono forniti dal Ministero della Salute alcuni strumenti per la gestione della qualità.

Nel secondo capitolo si focalizza l'attività svolta nei Dipartimenti di Oncologia ed Ematologia, ambito in cui la figura professionale del farmacista in questo Progetto è maggiormente coinvolta. Sono analizzate con più precisione le peculiarità dei Dipartimenti Oncologico ed Ematologico, al fine di mettere in evidenza il reale contributo del farmacista nella prevenzione degli errori in terapia e nel miglioramento della qualità delle cure nei due diversi ambiti. A tal fine si chiarisce anche il significato pratico-prognostico di alcuni esami ematochimici e radiologici nella diagnosi della patologia neoplastica, e si approfondisce il concetto di anamnesi farmacologica e di tossicità organo-specifica con l'ausilio delle principali Linee Guida.

Nel terzo capitolo sono introdotti gli indicatori utilizzati nel progetto: indicatori di efficienza, di esito e di qualità del processo.

La seconda parte (capitoli 4-14), di carattere più tecnico, evidenzia quali sono i contributi potenziali del Farmacista di Dipartimento nelle fasi fondamentali della gestione complessiva di un medicinale in ospedale:

- la prescrizione
- l'acquisizione
- la distribuzione
- la trascrizione
- la somministrazione
- la segnalazione
- il monitoraggio
- la dimissione

Il capitolo 12 è interamente dedicato alla "Comunicazione", dove sono evidenziate le caratteristiche più importanti che il Farmacista di Dipartimento deve avere per relazionarsi in modo ottimale non solo con le diverse figure professionali ma anche con il paziente.

Il farmacista, soprattutto in ambito Oncologico, ha sia il compito di incoraggiare i pazienti a sottoporre quesiti sulle terapie farmacologiche sia di accertarsi che loro stessi e/o le loro famiglie comprendano correttamente le informazioni fornite per la gestione ottimale della terapia al proprio domicilio e degli eventuali effetti collaterali associati.

La definizione del Farmacista di Dipartimento si correla perfettamente, come descritto nel capitolo 13, alla necessità di applicare la economia sanitaria in reparto al fine di raccogliere/produrre evidenze per i decisori, a diversi livelli (rimborsabilità, prezzo, inclusione nei prontuari regionali e locali, processi di acquisizione, governo del comportamento prescrittivo); tutto questo nell'ottica di una efficiente allocazione delle risorse anche attraverso l'utilizzo di specifici flussi informativi, quali il "File F".

Nel capitolo 14, sono illustrati esempi pratici e concetti fondamentali riguardanti l'appropriatezza prescrittiva, l'ottimizzazione della gestione dei farmaci in reparto e la sicurezza del trattamento farmacologico.

La terza parte (capitolo 15), di carattere pratico, delinea l'esperienza concreta del Progetto Ministeriale: sono presentati i risultati ricavati dalla fase sperimentale condotta nelle cinque Aziende Sanitarie selezionate ed è proposto, attraverso un percorso visualizzato nella *flow chart* conclusiva, un modello riproducibile ed esportabile nelle Aziende Sanitarie presenti sul territorio nazionale che può essere potenzialmente trasferito in diverse realtà anche dotate di minori risorse.

La quarta parte (capitolo 16) è interamente dedicata alle conclusioni e all'impatto che l'introduzione del Farmacista di Dipartimento può avere sulle organizzazioni sanitarie. In appendice è riportato un glossario ed un apposito link che rimanda anche alla consultazione on line della relativa versione aggiornata.

A tal proposito va precisato che il presente Manuale sebbene sia focalizzato su "Il Farmacista di Dipartimento quale strumento per la prevenzione degli errori in terapia e l'implementazione delle politiche di Governo Clinico in ambito oncologico", spesso utilizza la dicitura "Farmacista di Reparto" in considerazione del fatto che questo termine è ancora molto diffuso nel linguaggio comune nonostante la Legge n. 502/92 e il Decreto legislativo n. 229/99, abbiano sostituito la dicitura "reparto" con quella di "Unità Operativa" (UO) confermando il modello dipartimentale delle strutture sanitarie. Non strutture verticali, dunque, ma orizzontali, che cooperano nella gestione e nella cura del paziente: è questa la nuova direzione verso cui va il Servizio Sanitario Nazionale..

Un'ulteriore precisazione merita la scelta dell'ambito di attività in cui si focalizza il presente Manuale, ossia quello Oncologico. Tale scelta è stata effettuata per le seguenti principali motivazioni:

1. utilizzo di medicinali che
   a) richiedono monitoraggio intensivo
   b) presentano reazioni avverse anche di notevole entità
   c) sono ad alto costo
   d) devono essere manipolati con procedure rigorose
   e) sono soggetti a rigide norme di sicurezza
2. sicurezza di pazienti che, a seguito della specifica patologia, sono particolarmente critici
3. sicurezza degli operatori

PARTE PRIMA

CAPITOLO 1 – L' INTRODUZIONE

1. Introduzione

1.1 Dal Farmacista Ospedaliero al Farmacista di Dipartimento

1.1.1 Il Farmacista di Reparto/Dipartimento

Il "sogno" che il farmacista italiano, partendo dal Servizio Farmaceutico centrale, vada in reparto con una certa continuità e condivida le scelte terapeutiche con il medico e l'infermiere è sempre stato fino ad oggi lasciato più ad una iniziativa individuale che ad una realtà istituzionalizzata, a differenza di quanto da tempo avviene all'estero.

La causa di questa mancata occasione di accrescimento culturale, per quanto la SIFO abbia dimostrato nel corso degli anni di perseguire una efficace politica di Farmacia Clinica, è da attribuire fondamentalmente a due ragioni.

La prima motivazione è da ricercare in una certa asincronia tra l'impiego clinico in ospedale di medicinali e dispositivi medici e il programma didattico-formativo delle Facoltà di Farmacia italiane. I farmacisti ospedalieri italiani, infatti, nel loro percorso accademico dovrebbero acquisire aggiornate conoscenze sulle caratteristiche diagnostiche e cliniche e, durante il loro iter formativo-professionale, dovrebbero avere la possibilità di prendere parte al momento decisionale della scelta della terapia o di svolgere la loro attività professionale al letto del paziente.

La seconda ragione risiede nel numero insufficiente di Farmacisti Ospedalieri che difficilmente ha consentito di distaccare risorse ulteriori per nuove attività professionali, perché troppo impegnate in quelle tradizionali.

Nonostante queste difficoltà, la SIFO da sempre ha promosso progetti di formazione e ricerca tesi a coniugare elementi tradizionali di una cultura più orientata al farmaco - come la chimica, la farmacologia e la legislazione - con concetti più orientati al paziente, come la patologia clinica e la *Pharmaceutical Care*. Il solo concetto di preparazione personalizzata – quali per es.: l'aggiunta di elettroliti in una sacca nutrizionale, la preparazione di un elastomero di morfina o l'allestimento di un ciclo chemioterapico – infatti, comporta che il farmacista conosca i fondamenti clinici di base delle condizioni di un paziente oncologico o con deficit metabolici, per poter comporre con i giusti eccipienti un preparato.

Nel nostro Paese, il Farmacista di reparto/dipartimento, analogamente a quanto avviene nei paesi anglofoni, deve disporre di strumenti e metodologie di lavoro che valorizzano le competenze acquisite e nello stesso tempo consentano un approccio multidisciplinare e multiprofessione al fine di formare un unico team

di opeartori sanitari a fianco del paziente ognuno con compiti e professionalità differenziate.

Per esempio nell'ambito del giro visite il farmacista deve, con la sua presenza, essere di supporto al medico nella scelta della terapia farmacologica giornaliera, fornendo informazioni adeguate sullo schema posologico, tenendo conto di: eventuali co-morbilità (quali insufficienza epatica e/o renale); interazioni fra farmaci; potenziale tossicità; aspetti legislativi; appropriatezza ed economicità del trattamento.

Per raggiungere uno standard di questo tipo, il punto di partenza potrebbe essere uno strumento operativo semplice come il classico software gestionale da magazzino, che il farmacista può utilizzare per costruire report dedicati al reparto, da condividere con il medico, riguardanti per esempio i consumi delle classi farmacologiche maggiormente prescritte.

Uno studio analitico di questi reports, che può orientare meglio il farmacista sulle abitudini prescrittive del medico e sul reale impiego dei medicinali, insieme con un adeguato approfondimento delle condizioni cliniche del paziente, costituisce il punto di partenza per una revisione sistematica e retrospettiva, ma soprattutto condivisa, dell'uso appropriato dei medicinali.

In questo caso può venir in aiuto il Prontuario come strumento regolatorio e di standardizzazione di tutte le terapie normalmente prescritte in un reparto per pazienti in elezione, nell'ottica dell'appropriatezza prescrittiva e secondo i riferimenti normativi di legge.

Si può ipotizzare che la costruzione di un Prontuario, che comporta un'ottimizzazione delle prescrizioni mediche in maniera più omogenea e aderente alle tipologie di paziente all'interno di un ospedale, possa essere realizzata anche per uno specifico reparto. Di conseguenza anche tutte le informazioni relative ai vari principi attivi quali interazioni, normative di legge sulla precrivibilità e consigli sullo schema posologico, saranno codificati ed utilizzabili dal Farmacista di Reparto per fare attività di *counseling* farmacologico con il paziente nei momenti critici di ricovero e dimissione.

In conclusione, come testimonia anche l'interesse del Ministero della Salute attraverso la promozione di questo Progetto/Programma e la relativa stesura del presente Manuale, si rileva una forte e condivisa volontà da parte delle Istituzioni e dalle Società Scientifiche di valorizzare sempre di più la professione del Farmacista Ospedaliero. Questa esigenza è molto sentita in modo trasversale anche da parte di tutti i professionisti della sanità che puntano al miglioramento continuo dell'assistenza farmaceutica ospedaliera orientata sempre più al reparto e al paziente.

1.1.2 Modelli internazionali

Il farmacista di reparto è una realtà quotidiana in molti paesi Europei, negli Stati Uniti d'America (USA), in Canada, in Australia e in Nuova Zelanda dove la far-

macia ospedaliera ha avuto un orientamento maggiormente clinico ponendo i farmacisti sempre più nell'attività di reparto. Le responsabilità non sono le stesse in tutti i Paesi ma si sono adeguate ai Sistemi sanitari nazionali. Queste possono essere o meno previste da specifiche leggi ma arrivano, per esempio, in Gran Bretagna, a permettere ai farmacisti di reparto di prescrivere alcune terapie farmacologiche. Anche il livello di specializzazione del farmacista di reparto è diversificato nei vari Paesi. Generalmente i farmacisti in Europa e negli USA si occupano delle interazioni tra i farmaci e del corretto schema posologico. In particolare l'aggiustamento del dosaggio in base alla funzionalità renale o epatica del paziente, la compatibilità chimico-fisica dei farmaci utilizzati in fleboclisi, sono responsabilità peculiari del farmacista di reparto nella maggior parte dei paesi.

In alcuni stati, per esempio in Germania, i farmacisti prendono parte al giro visita che prevede la prescrizione di antibiotici e, considerando l'epidemiologia batterica locale, decidono insieme ai medici il medicinale e il dosaggio più appropriati.

Altri ambiti professionali in cui il farmacista di reparto è frequentemente coinvolto sono la gestione dei pazienti sottoposti a trapianti e dei pazienti pediatrici. In Gran Bretagna, in particolare, i farmacisti giocano un ruolo fondamentale in questo ambito. Negli USA il farmacista è una componente essenziale ed ampiamente riconosciuta del team terapeutico: i medici lo considerano come unico esperto nell'uso dei farmaci e richiedono la sua presenza ad ogni giro visita. È quindi lui che spesso decide, nell'ambito del team terapeutico, quale medicinale e quale dosaggio sia più adatto per il paziente.

In Europa, sotto questo aspetto, l'Inghilterra è all'avanguardia. Nel National Prescribing Centre (NPC) i farmacisti sono formati attraverso corsi specifici dedicati alla prescrizione dei farmaci basata sull'Evidence Based Medicine (EBM) e, a seguito dell'acquisizione del titolo, possono prescrivere autonomamente alcune categorie specifiche di farmaci grazie ad uno speciale "*Agreement*" stipulato con il medico.

Questa funzione è svolta anche in ospedale dai farmacisti di reparto che quindi, occupandosi della terapia farmacologica, aiutano i medici a dedicare più tempo alle altre complesse attività di loro esclusiva competenza, quale la diagnosi e la terapia chirurgica. Riconoscendo le enormi differenze a livello internazionale la FIP (Fédération Internationale Pharmaceutique) ha sottoposto ai 75 stati presenti nel congresso di Basilea 2008 nuove funzioni del farmacista ospedaliero. Trenta di questi stati hanno richiesto esplicitamente che il farmacista fosse presente nel reparto e fosse parte integrante nel team dedicato al giro visita al paziente.

Trentadue stati hanno sottolineato come la formazione del farmacista debba essere focalizzata a prescrivere i farmaci in collaborazione con altri professionisti mentre sessantatrè hanno chiesto che le sue decisioni siano registrate nella cartella clinica. Da un punto di vista internazionale, quindi, l'orientamento è chiaro: il farmacista di reparto deve avere un ruolo importante in ospedale e i modelli già esistenti possono essere adattati anche nel Sistema Sanitario Italiano.

Clinical Pharmacist (Farmacista Clinico) in Inghilterra

L'esperienza ospedaliera nel mondo anglosassone offre al farmacista ampie possibilità di collaborazione con i medici ed il personale infermieristico ma determina al tempo stesso enorme responsabilità sul piano professionale e personale. E' indubbio che tali attività contribuiscono ad sottolineare l'ormai indispensabile ruolo del farmacista clinico.

Nel Regno Unito la formazione del farmacista ospedaliero privilegia molto la pratica, e prevede il MPharm (Master of Pharmacy, 4 anni), seguito da un anno di tirocinio (pre-registration) con esame di abilitazione (pre-reg esame finale). Alternativamente MPHarm (Master of Pharmacy in 5 anni o "sandwich course") seguito da un esame finale. Dopo questa formazione di base deve essere acquisito il Diploma in Clinical Pharmacy (PGD in Clinical Pharmacy, 3 anni), durante il quale il farmacista svolge piena attività nella realtà ospedaliera con la supervisione di un tutor e un supervisor. Di recente è stato introdotto in alcune Università il DPharm (Doctor of Pharmacy, 5 years part time), che consente di accedere al ruolo di Consultant in Clinical Pharmacy.

Nel Regno Unito il farmacista clinico assolve ad una serie di compiti, anche autonomamente, durante tutto il processo di gestione del farmaco all'interno della complessa struttura ospedaliera. Effettua quotidianamente il giro dei reparti; intervista i nuovi pazienti, analizza le cartelle cliniche dei pazienti più critici e effettua l'analisi farmacologica del paziente. Durante la fase di ricovero del paziente ne studia la sua storia clinica, analizza in dettaglio le terapie impostate dai medici (dosi, tempi e modalità di somministrazione); raccomanda i farmaci più indicati e l'applicazione delle linee guida. Il farmacista infine firma la cartella clinica a testimonianza di aver preso visione delle condizioni del paziente e delle terapie. Prima della dimissione del paziente il farmacista clinico puo' anche prescrivere (in accordo con il medico) farmaci che verranno dispensati al paziente dalla farmacia interna dell'ospedale (il primo ciclo di trattamento). Il farmacista svolge quindi nei diversi reparti attività di monitoraggio sull'uso appropriato dei farmaci dei pazienti e in alcuni ospedali, in particolare nei "Teaching Hospitals" ha anche l'opportunità di seguire pazienti particolari (per es. trattamenti chirurgici e farmacologici per cambiare sesso, sindrome di Münchausen, pazienti sottoposti a trapianto, etc).

Aseptic Unit (Unità di preparazione di forme iniettabili e/o sterili)

La preparazione personalizzata di farmaci in ambiente asettico, denominata "Aseptics" è il settore dove è fondamentale la competenza del farmacista per diverse mansioni, fra le quali: revisione di tutte le procedure (worksheets) per la preparazione delle diverse formulazioni di farmaci iniettabili: CIVAS (Centralised Intravenous Additive Services), TPN (Total Parenteral Nutrition), Chemioterapia. Di recente alcuni farmacisti sono stati invitati a seguire il training per acquisire conoscenze e manualità per poter essi stessi inserire i cateteri venosi centrali in pazienti che necessitano di TPN. In particolare i farmacisti che si occupano del-

l'allestimento di farmaci chemioterapici antitumorali sono responsabili del "final release check", ovvero della verifica finale della appropriatezza di solventi e diluenti, della correttezza delle dosi, della compatibilità chimico-fisica, stabilità, temperatura di conservazione di ciascuna preparazione. Le procedure si articolano a diversi livelli, dallo screening qualitativo (accuracy checking), allo screening clinico (clinical checking). E' quindi responsabilità del farmacista che tutti i farmaci allestiti nella Aseptic Unit (Unità di preparazione dei farmaci per uso parenterale) siano conformi ai protocolli stabiliti prima che questi vengano dispensati alle diverse unità oncologiche all'interno dell'ospedale. Nella Aseptic Unit è quindi di estrema rilevanza il ruolo del farmacista non solo per una costante revisione delle procedure ma anche per l'aggiornamento e l'implementazione di nuove informazioni al fine di migliorare la qualita' delle preparazioni e garantire la massima sicurezza ai pazienti.

1.1.3 Gli attuali modelli nazionali

In Italia le prime concrete esperienze di farmacia clinica di reparto sono nate all'ISMETT di Palermo e all'A.O.U. San Giovanni Battista di Torino.

L'ISMETT, sin dall'apertura nel 1999, ha creato un Dipartimento di Farmacia Clinica, basato sul modello americano, ma adattato alla realtà italiana, allo scopo di migliorare l'assistenza farmaceutica al paziente. Oltre alle normali attività di gestione e distribuzione dei farmaci, il Servizio garantisce l'appropriatezza terapeutica (verifica della correttezza di tutte le prescrizioni e dei protocolli, tramite il controllo della cartella clinica elettronica, in termini di sicurezza, dosaggio, tossicità), la sicurezza e la personalizzazione delle terapie (attraverso la preparazione centralizzata dei farmaci iniettabili in dose unitaria per garantirne la sterilità e il controllo del dosaggio) e l'approccio multidisciplinare alla cura del paziente che prevede la presenza e il coinvolgimento del farmacista. Tutto questo è stato realizzato grazie anche all'elevato livello tecnologico presente nell'Istituto.

L'esperienza dell'A.O.U. San Giovanni Battista di Torino nasce nel 2004 con l'inserimento in alcuni reparti pilota del Farmacista Clinico, fino ad arrivare, alla fine del 2005, a formulare la definizione di una metodologia standardizzata di approccio al farmaco articolata in sei passaggi fondamentali, che ha permesso di intervenire sull'appropriatezza terapeutica e sulla sostenibilità economica.

L'appropriatezza terapeutica è stata ottenuta attraverso l'implementazione di Linee Guida di reparto per le patologie più significative e riferite alle categorie farmacologiche con maggiore impatto sul budget, mentre la sostenibilità economica è stata raggiunta individuando un Prontuario Terapeutico di Reparto (PTR) ed un Armadio di Reparto calibrato su scorte settimanali, speculare al PTR.

Anche nella realtà torinese, la multidisciplinarietà si è rivelata la carta vincente del progetto, che ha permesso di evidenziare le potenzialità della collaborazione sinergica clinico-farmacista-infermiere nell'ambito di un team multiprofessionale direttamente al letto del paziente.

A partire dal biennio 2007-2008, grazie ai risultati ottenuti negli anni precedenti, soprattutto in termini di contenimento della spesa, sono stati portati avanti anche altri progetti, quali: la sorveglianza degli *errori in terapia* (prescrizione, somministrazione, preparazione e monitoraggio) e monitoraggio delle segnalazioni delle prescrizioni *off-label*.

Attualmente, il progetto torinese prevede anche un intervento importante sull'informazione scientifica del farmaco, spesso delegata in maniera quasi esclusiva alle Aziende farmaceutiche.

Una corretta informazione sui medicinali e dispositivi medici è un fattore essenziale per una pratica clinica efficiente ed uno strumento strategico e di governo per la razionalizzazione del loro utilizzo.

Nel corso degli anni altre esperienze si sono aggiunte a quelle già descritte che rappresentano la testimonianza che in Italia è molto attiva la volontà e la necessità di affermare la presenza del farmacista in reparto per contribuire a migliorare la qualità e la sicurezza delle terapie.

Recentemente alcune Regioni hanno formalizzato l'implementazione della figura di Farmacista di Dipartimento nelle Aziende Sanitarie ed il mondo accademico ha promosso specifici corsi di perfezionamento e Master finalizzati a formare questa nuova figura professionale.

1.2 Brevi cenni di rischio Clinico, Qualità e Organizzazione Dipartimentale

1.2.1. La cultura della sicurezza e la gestione del rischio clinico. Le attività del Ministero della Salute. Le Raccomandazioni.

Introduzione

I Sistemi Sanitari moderni sono impegnati a governare l'alta complessità derivante dai numerosi elementi umani e tecnologici che li compongono, orientando le attività verso standard di qualità in sintonia con le aspettative dei pazienti. Il miglioramento della qualità richiede necessariamente di porre attenzione ai temi della Sicurezza dei pazienti e di attuare misure di gestione del Rischio Clinico. La Sicurezza dei pazienti è una priorità che il nostro Servizio Sanitario si pone a garanzia della qualità ed equità delle cure prestate su tutto il territorio nazionale.

Le politiche di gestione del rischio, volte sia alla prevenzione degli errori evitabili sia al contenimento dei loro possibili effetti dannosi, e, quindi, in ultima analisi, alla garanzia della Sicurezza dei pazienti, costituiscono il sistema di gestione del Rischio Clinico (processo sistematico, comprendente sia la dimensione clinica sia quella gestionale, che impiega un insieme di metodi, strumenti e azioni che consentono di identificare, analizzare, valutare e trattare i rischi al fine di migliorare la Sicurezza dei pazienti).

Il Rischio Clinico: approccio sistemico e aspetti culturali

Nelle organizzazioni complesse, la maggior parte degli incidenti è generata

dall'interazione fra le diverse componenti del sistema: tecnologica, umana ed organizzativa.

Charles Vincent, esperto internazionale del Rischio Clinico, ha identificato le seguenti cinque classi di fattori che determinano il grado di rischiosità di un sistema:

1. fattori organizzativi e gestionali;
2. ambiente operativo;
3. gruppo di lavoro;
4. fattori individuali dell'operatore;
5. caratteristiche del paziente.

La conoscenza dei fattori causali o contribuenti al verificarsi di possibili errori è presupposto fondamentale per la costruzione di percorsi destinati a migliorare la qualità dell'assistenza, delle strutture e degli aspetti organizzativi. Per far questo è fondamentale che avvenga un cambiamento culturale, che valorizzi le competenze professionali e nello stesso tempo coinvolga gli operatori nelle gestione della qualità aziendale. Una organizzazione "sicura" pone la Sicurezza tra le principali priorità; il grado di impegno nella realizzazione di programmi relativi alla Sicurezza sono importanti quanto la definizione di tali programmi: una "cultura positiva" è frutto della comunicazione tra operatori basata sulla reciproca stima e sulla condivisione dell'importanza di attuare misure preventive.

In una "cultura delle responsabilità" (*just culture*) l'errore è contemplato come evento possibile e, pertanto, i processi e gli errori sono sistematicamente oggetto di analisi e verifica, mentre il biasimo e la colpevolizzazione sono considerati un ostacolo alla trasparenza, necessaria per prevenire ed apprendere.

James Reason ha evidenziato le caratteristiche della cultura della Sicurezza:

- competenza: i professionisti hanno precisa conoscenza dei fattori tecnici, organizzativi, ambientali ed umani che concorrono a determinare gli errori;
- equità: vi è nella organizzazione un clima di fiducia che favorisce la segnalazione di rischi ed errori da parte degli operatori i quali sono consapevoli di ciò che mette a rischio la sicurezza;
- considerazioni delle segnalazioni: sia il personale sia la *direzione strategica* sono consapevoli dell'importanza della accuratezza dei dati e premiano la segnalazione degli errori e dei quasi errori (*near miss*);
- flessibilità: la responsabilità di adottare soluzioni immediate per la sicurezza viene attribuita a chi lavora sul campo.

La promozione della cultura della sicurezza deve prevedere strategie sistematiche di comunicazione e formazione, elaborate sui risultati del monitoraggio della stessa nel contesto specifico.

Le attività del Ministero della Salute

Il tema del Rischio Clinico e della Sicurezza dei pazienti, affrontato a livello internazionale a partire dagli anni '90, sta destando progressivamente attenzione nel nostro Paese come dimostrato dai documenti programmatici e di indirizzo nazionali.

Il Ministero della Salute ha avviato numerose attività tra cui:

- il monitoraggio e l'analisi degli eventi avversi, con l'obiettivo di raccogliere dati relativi al verificarsi di **Eventi sentinella** per conoscerne i fattori causali;
- la stesura di **Raccomandazioni,** con lo scopo di fornire indicazioni per prevenire il verificarsi di eventi avversi;
- la **formazione**, per diffondere strumenti uniformi di studio ed analisi e aumentare le competenze degli operatori sanitari;
- la promozione del **coinvolgimento di cittadini**, pazienti e loro familiari al fine di renderli protagonisti della propria cura;
- l'approfondimento degli **aspetti medico-legali ed assicurativi**, per analizzarne gli approcci internazionali e verificare le dimensioni qualitative e quantitative delle spese assicurative pertinenti.

Sul sito del Ministero della Salute (http://www.salute.gov.it/qualita/qualita.jsp) sono disponibili i documenti relativi alle iniziative avviate dalla Direzione Generale della programmazione sanitaria, dei livelli essenziali di assistenza e dei principi etici di sistema, nell'ambito della Sicurezza dei pazienti.

Le Raccomandazioni ministeriali n. 1 e n.7

Il Ministero della Salute ha elaborato documenti specifici per la Sicurezza dei pazienti con lo scopo di fornire strumenti efficaci in grado di ridurre i rischi e promuovere l'assunzione di responsabilità da parte degli operatori, ma soprattutto per sollecitare a livello aziendale una risposta per favorire il cambiamento di sistema. Le dodici Raccomandazioni fin ora prodotte sono state condivise con Regioni e Province autonome (PA), esperti internazionali e nazionali, Società scientifiche e rappresentanti delle Associazioni dei cittadini, assistenziali ad elevato rischio di errore. Le Direzioni Aziendali sono invitate all'implementazione delle Raccomandazioni oppure a predisporre una propria procedura per la corretta gestione dei farmaci in ospedale, tenendo conto delle risorse economiche disponibili, nonché delle prestazioni erogate e della organizzazione interna ed a monitorarne l'adozione.

Raccomandazione n. 1 sul corretto utilizzo delle soluzioni concentrate di Cloruro di Potassio (KCl) ed altre soluzioni concentrate contenenti Potassio (K).

Il Ministero della Salute, ha pubblicato, nel 2005, la **Raccomandazione sul corretto utilizzo delle soluzioni concentrate di Cloruro di Potassio (KCl) ed altre soluzioni concentrate contenenti potassio (K),** aggiornata al marzo 2008, con l'obiettivo di ridurre il rischio di sovradosaggio accidentale di potassio garantendo, nel contempo, la tempestiva disponibilità del farmaco in caso di bisogno. Alla Raccomandazione ha fatto seguito la determinazione AIFA dell'11 novembre 2005 "Disposizioni in materia di etichettatura dei prodotti medicinali per uso endovenoso contenenti alte concentrazioni di potassio" in merito all'argomento.

Il documento esorta le Direzioni aziendali a sviluppare procedure specifiche per la corretta gestione del rischio associato all'uso di soluzioni concentrate di potassio e a favorire un approccio multidisciplinare alla problematica.

Le principali azioni che devono essere messe in pratica nel contesto ospedaliero riguardano:

1) la conservazione delle soluzioni concentrate di Cloruro di Potassio e di altre soluzioni ad elevato contenuto di potassio che devono essere rimosse, laddove presenti, da tutte le scorte di farmaci ad uso corrente esistenti nei vari reparti. La conservazione delle soluzioni concentrate deve essere limitata esclusivamente alla farmacia, alle aree critiche individuate dalla programmazione aziendale e regionale nelle quali sia richiesto l'uso urgente del farmaco. Le soluzioni devono essere conservate separate da altri farmaci, in armadi ove possibile chiusi e in contenitori che rechino la segnalazione di allarme "Diluire prima della somministrazione: mortale se infuso non diluito".
2) la prescrizione**:** le soluzioni contenenti potassio dovrebbero essere prescritte, quando le condizioni cliniche lo consentono, in quelle formulazioni commerciali già diluite e pronte all'uso. Nella documentazione clinica del paziente deve essere sempre assicurata la tracciabilità della prescrizione da parte del medico (dose, frequenza e velocità di infusione, firma e ora).
3) la preparazione**:** le soluzioni diluite contenenti potassio, laddove le condizioni cliniche del paziente richiedano l'utilizzo di soluzioni con diluizioni commercialmente non disponibili, devono essere preparate nella farmacia ospedaliera. Quando non sia possibile possono essere preparate direttamente nelle Unità Operative, attenendosi alla procedura/protocollo Aziendale.
4) la somministrazione**:** un secondo operatore deve verificare l'identità del paziente e la corretta velocità di infusione. Inoltre bisogna riportare subito nella cartella infermieristica l'avvenuta registrazione della somministrazione con la firma dell'operatore.

La Raccomandazione n. 7 per la prevenzione della morte, coma o grave danno derivati da errori in terapia farmacologica.

Le Aziende Sanitarie sono chiamate ad una attenta valutazione di tali eventi per porre in atto misure adeguate di prevenzione che devono interessare tutte le fasi della gestione del farmaco in ospedale: approvvigionamento, immagazzinamento e gestione delle scorte, prescrizione, trascrizione e interpretazione della prescrizione, preparazione/allestimento, distribuzione, somministrazione. Le Aziende Sanitarie, in base alle loro risorse economiche e umane, devono dotarsi ed acquisire metodologie di lavoro per impostare un trattamento terapeutico che risulti corretto e completo in ogni aspetto e che risponda a requisiti di sicurezza:

- adozione di procedure/protocolli Aziendali codificati e condivisi tra gli operatori;
- elaborazione di un Piano della sicurezza Aziendale che consideri in maniera rilevante l'analisi degli errori in terapia e le azioni preventive e mitiganti da intraprendere;
- predisposizione di una lista di "farmaci ad alto livello di attenzione" da aggiornare periodicamente;
- definizione di un Piano della formazione strutturato e specifico per la sicurezza dei farmaci;
- promozione di iniziative per favorire la comunicazione tra gli operatori sanitari;
- predisposizione di un protocollo sulle modalità di comunicazione specifica degli eventi avversi;

- definizione di percorsi diagnostico terapeutici;
- stesura di capitolati di acquisto dei farmaci con particolare attenzione all'aspetto della Sicurezza dei pazienti;
- elaborazione di procedure *ad hoc* per la gestione delle scorte in farmacia ed in reparto;
- introduzione di tecnologie informatizzate;
- definizione di misure di monitoraggio con le quali seguire la terapia sia in termini di efficacia sia di possibili effetti collaterali;
- provvedere al monitoraggio e alla valutazione dell'impiego corretto dei farmaci in relazione anche alla frequenza degli eventi avversi verificatisi.

Gli interventi da attuare per la prevenzione degli eventi avversi in corso di terapia farmacologica in ambito ospedaliero riguardano vari aspetti. Particolare attenzione va rivolta all'uso dei farmaci *off label* e ai "farmaci ad alto livello di attenzione", che devono essere impiegati con particolare cura a causa della loro potenziale tossicità, del basso indice terapeutico, dell'alto rischio di interazioni. Fra le iniziative prioritarie da attuarsi in tempi brevi si ricordano: l'inserimento nei capitolati d'acquisto di criteri o elementi che garantiscano requisiti di sicurezza dei farmaci, l'adozione di idonei strumenti e/o modalità prescrittive come il **foglio unico di terapia o scheda unica di terapia,** la corretta conservazione dei medicinali negli armadi della farmacia e di reparto, la centralizzazione dell'allestimento dei farmaci antiblastici e delle terapie infusionali che necessitano di particolare cura nella preparazione. In particolare è necessario che i reparti condividano con la farmacia ospedaliera le operazioni relative alla identificazione del fabbisogno di medicinali, all'invio delle richieste, anche quelle urgenti giornaliere, al controllo delle scadenze e al ritiro dei medicinali scaduti, inclusi gli stupefacenti, all'inventario periodico, ad un appropriato stoccaggio e controllo della temperatura di conservazione. Risulta di notevole utilità prevedere e concordare un calendario di visite nei reparti da parte dei farmacisti. E' doveroso, quando possibile, fornire informazioni al paziente sulla terapia che gli è stata prescritta e, al momento della dimissione, è necessario preparare e dispensare accuratamente la terapia domiciliare, fornendo informazioni sia sui farmaci sia sulle modalità di somministrazione degli stessi.

Il Progetto: La Sicurezza dei pazienti nell'uso dei farmaci Look-Alike/Sound-Alike (LASA).

La prevenzione degli eventi avversi dovuti a errore in corso di terapia farmacologica è considerata una priorità dell'assistenza sanitaria in molti Paesi e dai principali organismi internazionali che si occupano di sanità. Tali errori si possono verificare sia in ospedale durante tutte le fasi della gestione del farmaco (approvvigionamento, immagazzinamento e conservazione, prescrizione, trascrizione e interpretazione della prescrizione, preparazione/allestimento, distribuzione, somministrazione) sia sul territorio, ad esempio, negli ambulatori dei medici di medicina generale e pediatri di famiglia, nelle farmacie di comunità, nelle RSA o presso il domicilio del paziente. L'Ufficio III della Direzione Generale della Programmazione sanitaria, dei Livelli di assistenza e dei Principi etici di sistema del Ministero della Salute, ha avviato, nel 2008, il **Progetto "La sicurezza dei pazienti nell'uso dei farmaci LASA",** il cui obiettivo prioritario è la prevenzione degli errori in corso di terapia farmacologica legati all'uso dei farmaci LASA, in ambito sia ospedaliero sia territoriale.

L'iniziativa intende anche:

- aumentare la consapevolezza, non solo da parte degli operatori sanitari, della possibilità di errore nell'uso dei farmaci LASA;
- fornire indicazioni per la realizzazione di interventi mirati alla sicurezza dei pazienti condivise con Regioni e Province Autonome, Aziende Sanitarie, AIFA, ISS, FOFI, Società scientifiche, Federfarma, Farmindustria ed altre Istituzioni;
- raccogliere informazioni relative al *packaging* dei farmaci;
- sensibilizzare le Aziende farmaceutiche affinché prevedano, nella commercializzazione dei farmaci, criteri per evitare ogni fattore di confondimento nell'uso dei farmaci LASA.

Durante la prima fase del Progetto si è provveduto a svolgere un'indagine conoscitiva per la raccolta volontaria delle informazioni (anche tramite un questionario) necessarie alla valutazione del grado di conoscenza della problematica su tutto il territorio nazionale novembre 2008 e aprile 2009. In esito alle informazioni raccolte è stato elaborato il I Rapporto relativo allo studio delle segnalazioni pervenute che mette in evidenza come la problematica correlata alla sicurezza nell'uso dei farmaci LASA sia ampiamente conosciuta: il numero più rilevante di segnalazioni è pervenuto dagli operatori sanitari che lavorano in ambito ospedaliero e presso le farmacie di comunità. Nelle strutture sanitarie dove sono state realizzate iniziative per la Sicurezza dei pazienti che riguardano l'uso dei farmaci LASA, si è avuta una drastica riduzione degli errori in terapia ed un miglioramento della qualità dei servizi erogati.

In questa ottica di gestione del Rischio Clinico è stata elaborata la Raccomandazione n. 12, per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci "*look-alike/sound-alike*" rivolta a:

- operatori sanitari, che lavorano in ospedale e nei servizi territoriali delle ASL coinvolti nel percorso del farmaco nella Struttura sanitaria (specialmente, medici, infermieri, farmacisti);
- farmacisti di comunità;
- medici di medicina generale e pediatri di famiglia;
- Direzioni delle Aziende Sanitarie (ASL, AO, IRCCS, Policlinici Universitari);
- Aziende farmaceutiche;
- a tutti coloro che sono coinvolti, a vario titolo, nella gestione del farmaco sia in ospedale sia sul territorio.

Alcuni aspetti della Raccomandazione possono trovare applicazione in tutte le realtà dove vengono conservati e/o utilizzati farmaci incluso le ambulanze, il domicilio del paziente, i grossisti di medicinali.

1.2.2 Strumenti, tecniche e metodologie per la Qualità. La Root Cause Analysis (RCA) e l'Audit clinico.

La **Root Cause Analysis (RCA)** è una metodologia che permette agli operatori e alle organizzazioni di conoscere le cause profonde e i fattori che contribuiscono ad un evento avverso; essa offre, inoltre, la possibilità di sviluppare efficaci raccomandazioni per l'implementazione di azioni utili al miglioramento del sistema.

La RCA è nata come strumento per un approccio sistemico e reattivo ad eventi avversi nel campo dell'aviazione, dell'industria aerospaziale e nel campo ingegneristico. Successivamente è stata applicata anche alle organizzazioni sanitarie.

Dal punto di vista tecnico, la RCA è una metodologia strutturata, di tipo reattivo, che permette l'analisi di un evento avverso ricostruendo a ritroso la sequenza di avvenimenti con lo scopo di identificare i fattori che hanno causato o che hanno contribuito al verificarsi dell'evento. L'analisi con metodologia RCA è interdisciplinare, coinvolge gli operatori e gli esperti nell'ambito interessato dall'evento, esplora in profondità chiedendo *perchè, perchè, perchè* a ciascun livello di causa-effetto ed identifica i cambiamenti necessari per il sistema.

La metodologia si avvale di numerosi strumenti, in particolare gli strumenti di sintesi sono rappresentati da diagrammi di causa-effetto (diagramma a spina di pesce o di Ishikawa e diagramma ad albero) e si completa con la determinazione delle strategie di riduzione del rischio, lo sviluppo di un piano di azione di miglioramento e successivi sistemi di misurazione per valutarne l'efficacia.

L'**Audit clinico** *è un processo finalizzato a migliorare le cure offerte al paziente e gli esiti, attraverso il confronto sistematico delle prestazioni erogate rispetto a criteri espliciti, l'implementazione di cambiamenti a livello individuale e di team e il successivo monitoraggio dei fattori correttivi introdotti* (NICE, 2002).

L' Audit clinico è una metodologia che si focalizza su specifici problemi clinico/assistenziali o su aspetti della pratica corrente che vengono valutati in termini di struttura, di processo o di esito.

La principale caratteristica è quella di fondarsi sul confronto delle pratiche professionali con standard di riferimento. E' applicabile ad aree dell'assistenza per le quali sia ipotizzabile sviluppare interventi di miglioramento, pertanto non è ragionevole impegnarsi in un processo di Audit allorché il divario tra la prassi esistente e quella ottimale sia minimo o quando, pur avendo livelli di assistenza sub-ottimali, le possibilità di introdurre cambiamenti siano limitate o non siano conosciuti i livelli ottimali di assistenza.

Metodologicamente l'Audit clinico consiste in un ciclo della qualità che possiamo schematicamente articolare in 4 fasi:

1) preparazione: questa fase comprende la scelta del tema dell'Audit clinico, la costituzione del gruppo di lavoro e la definizione dei criteri di comunicazione.

2) realizzazione: prevede la definizione degli obiettivi dell'Audit, la valutazione dell'esistente e quindi la selezione dei criteri, degli standard, degli indicatori, la raccolta ed analisi dei dati e la misura degli scostamenti.

3) individuazione delle azioni di miglioramento: vengono analizzati e valutati i possibili percorsi di miglioramento. Viene predisposto un piano di miglioramento specificando le azioni proposte, i responsabili, i tempi di implementazione e le modalità di monitoraggio.

4) valutazione dei risultati (re-audit): è la valutazione finale delle azioni intraprese per verificarne l'efficacia.

I risultati della valutazione devono essere formalizzati in un documento che andrà a far parte del report dell'Audit clinico a cui si dovrà dare la più ampia diffusione.

I miglioramenti nell'assistenza, come parte dell'Audit clinico, devono essere monitorati, valutati, sostenuti e rinforzati all'interno di un ambiente favorevole e tenendo conto delle risorse disponibili.

1.2.3 L'organizzazione dipartimentale nelle Aziende Sanitarie.

Il Dipartimento è un'organizzazione integrata di unità operative omogenee, affini o complementari, ciascuna con obiettivi specifici, ma che concorrono al perseguimento di comuni obiettivi di salute ed è il modello organizzativo ordinario di gestione operativa delle attività a cui fare riferimento in ogni ambito del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

L'individuazione di un assetto organizzativo che rispondesse nel modo più appropriato alla elevata complessità del sistema e consentisse il raggiungimento di obiettivi organizzativi, clinici, economici e strategici è stata oggetto di un intenso dibattito che si è sviluppato a partire dagli anni '60. In particolare l'ospedale, riconosciuto come l'ambito che accoglie le competenze specialistiche di più alto livello e le tecnologie più avanzate e dove vengono erogate le prestazioni dal più elevato contenuto tecnologico nonché sede privilegiata per attività di formazione e di ricerca, richiede una organizzazione che, nel miglior modo, risponda alle esigenze di governare la molteplicità e la complessità delle attività. Il dipartimento appare, in accordo con le esperienze sino ad ora maturate, il modello organizzativo che meglio risponde alla elevata complessità del Servizio Sanitario ai fini del raggiungimento di obiettivi di appropriatezza, efficacia ed efficienza, in attuazione dei livelli essenziali di assistenza (LEA).

Il Dipartimento infatti è in grado di migliorare l'efficienza tecnica, accrescere le performance manageriali e il coinvolgimento del personale medico nel management al fine di incrementare il focus su pazienti e servizi erogati, implementare l'utilizzo dei sistemi informativi e infine accrescere la qualità delle cure erogate ai pazienti (Braithwaite, 2006).

Esso quindi costituisce l'ambito privilegiato nel quale poter contestualizzare le attività di Governo clinico nelle sue principali estensioni ovvero la misurazione degli esiti, la gestione del Rischio clinico, l'adozione di linee-guida e protocolli diagnostico-terapeutici, la formazione continua, il coinvolgimento del paziente e l'informazione corretta e trasparente.

Seppure l'organizzazione dipartimentale sia stata ampiamente contemplata dalla normativa nazionale e, successivamente dalla regolamentazione regionale, non deve essere trascurato il rischio che la dipartimentalizzazione possa costituire solo un atto formale volto a soddisfare le disposizioni normative, nazionali e regionali, o che il dipartimento possa garantire solo un'integrazione fisica ed organizzativa, senza assicurare, nel contempo, il raggiungimento di un'integrazione culturale e clinica. Il ruolo svolto dal personale nel far sì che l'organizzazione acquisisca valenza sostanziale appare essenziale; il cambiamento dipartimentale, infatti, è facilitato e raggiunge i livelli più avanzati laddove gli operatori recepiscano tale organizzazione come strumento di rafforzamento culturale e di crescita professionale.

Il consenso del personale sanitario appare fondamentale e quindi è necessario considerare gli ostacoli che più frequentemente si possono incontrare nel coinvolgimento degli operatori. Tra essi i principali sono:

- comportamenti routinari dettati dall'abitudine e dalla tradizione;
- scarsa diffusione delle necessarie competenze organizzative utili per partecipare attivamente ai processi di programmazione, gestione, valutazione del dipartimento;
- mancanza di una cultura partecipativa;
- abitudine a lavorare secondo schemi rigidi e regole imposte;
- timore verso le novità e i cambiamenti di modalità e articolazione del lavoro;
- opinione che l'atto medico presupponga comportamenti individualistici;
- scarsa abitudine al coordinamento ed all'integrazione con gli altri operatori;
- timore del venir meno di un ruolo o di una posizione acquisita;
- difficoltà da parte dei dirigenti di influenzare e motivare il comportamento degli operatori e di assicurarne il coinvolgimento;
- mancata integrazione dell'organizzazione dipartimentale con gli accordi contrattuali.

La letteratura riporta molteplici criteri di aggregazione e tipologie di dipartimenti e ciò si riflette in una pluralità lessicale e tassonomica talora confondente. D'altra parte il Dipartimento, per poter funzionare, necessita di una dimensione organizzativa differenziata a seconda delle necessità da soddisfare e si realizza attraverso la creazione di modelli coerenti con le specifiche esigenze.

I dipartimenti vengono suddivisi in amministrativi e clinici. Per quanto riguarda le tipologie, le più frequenti sono:

• **strutturale**: caratterizzata dall'omogeneità, sotto il profilo delle attività o delle risorse umane e tecnologiche impiegate, delle unità organizzative di appartenenza (criterio centrato sulla produzione sanitaria); il termine strutturale viene inteso come aggregazione funzionale e fisica coinvolgendo unità collocate nella

stessa area; ciò favorisce la gestione comune delle risorse umane, degli spazi, delle risorse tecnico-strumentali ed economiche assegnate;

• **funzionale**, aggrega unità operative non omogenee, interdisciplinari semplici e/o complesse, appartenenti contemporaneamente anche a dipartimenti diversi, al fine di realizzare obiettivi interdipartimentali e/o programmi di rilevanza strategica (criterio centrato su obiettivi comuni da realizzare);

• **a progetto**, preordinato alla realizzazione di un "progetto-obiettivo" individuato dalla programmazione a livello nazionale, regionale o locale. Sua caratteristica peculiare è l'integrazione funzionale delle attività di competenza con quelle di soggetti esterni all'Azienda (altre aziende unità sanitarie locali o ospedaliere, enti locali, associazioni di volontariato, istituzioni scolastiche, etc..).

Altre definizioni riscontrate sono:

• **verticale**, intesa come organizzazione con gerarchie e responsabilità ben definite rispetto alle unità che le compongono;

• **orizzontale**, costituita da unità operative appartenenti a diversi dipartimenti verticali, anche appartenenti ad aziende diverse, con la funzione di coordinare unità di uno stesso livello gerarchico.

I dipartimenti inoltre possono essere:

• **aziendali**, costituiti da unità operative della stessa Azienda;

• **interAziendali**, derivati dall'aggregazione di unità appartenenti ad Aziende Sanitarie diverse.

Il Dipartimento aziendale può essere

• **ospedaliero**, costituito esclusivamente da unità operative appartenenti all'ospedale;

• **transmurale**, costituito da unità intra ed extra ospedaliere facenti parte della stessa Azienda;

• ad attività **integrata o mista**, costituito da unità ospedaliere ed universitarie.

Il dipartimento interaziendale può essere:

• **gestionale**, dove si realizza la gestione integrata di attività assistenziali appartenenti ad

Aziende Sanitarie diverse;

• **tecnico-scientifico**, con scarsa integrazione operativa e gestionale, ma con un ruolo di indirizzo e di governo culturale e tecnico di alcuni settori sanitari.

Sempre di più si va verso il superamento di forme organizzative dipartimentali con assetto verticistico e piramidale - che caratterizzavano il modello "Servizio" - per permettere al Dipartimento di svolgere meglio la propria attività in modo orizzontale e interconnesso con le altre strutture aziendali, mantenendo una sufficiente autonomia funzionale e gestionale di ognuno.

In sanità si ritiene opportuno dipartimentalizzare le attività o istituire un Dipartimento quando vi è una specifica funzione complessa da svolgere dettata da

apposite normative, una autonomia scientifico/culturale della funzione identificata, la necessità di ricorrere all'integrazione di attività svolte da Unità Operative con differenti competenze specialistiche.

Le attività farmaceutiche ben si prestano, quindi, all'implementazione del modello dipartimentale, anche se non incluse tra quelle dei dipartimenti già prefigurati nella normativa vigente (Prevensione, Salute mentale, Emergenza, Materno-infantile, Tutela della salute degli anziani).

A norma di Legge il Dipartimento deve essere istituito con Deliberazione del Direttore Generale dell'Azienda e deve essere individuato tramite l'Atto Aziendale. La Deliberazione deve includere lo Statuto e il Regolamento di Dipartimento. Lo Statuto riporta l'elenco delle Unità Operative afferenti, gli ambiti di attività, la dotazione e l'utilizzo delle risorse umane e strumentali. Il Regolamento deve prevedere le norme per il funzionamento del Comitato di Dipartimento e deve essere riferito a schemi regionali uniformi, salva la differenziazione delle norme sugli aspetti tecnici peculiari di ciascun Dipartimento. Al suo interno il Dipartimento è articolato in strutture complesse e semplici, alcune delle quali a valenza dipartimentale.

Il modello dipartimentale italiano nasce e si giustifica con il perseguimento dell'efficacia, dell'efficienza e dell'economicità. Sono organi del Dipartimento il Direttore del Dipartimento, il Comitato Dipartimentale e l'Assemblea di Dipartimento. L' "incarico" di Direttore di Dipartimento non costituisce di per sè posizione funzionale in quanto rientra in quello della Struttura Complessa cui è preposto e di cui rimane titolare.

Il Comitato di Dipartimento è costituito dal Direttore del Dipartimento, dai Direttori delle Unità Operative Complesse, dai Responsabili delle Unità Operative Semplici e da altre rappresentanze. Esso si riunisce periodicamente, ha valenza consultiva e propositiva ed è chiamato a pronunciarsi su problematiche di interesse strategico relative alle funzioni di programmazione attribuite al Direttore del Dipartimento.

I Dipartimenti Farmaceutici in Italia, per la maggior parte, sono di tipo "strutturale/organizzativo" in quanto aggregazione di più Unità Operative farmaceutiche (ospedaliere e territoriali) che mantengono di fatto la propria autonoma attività, oppure di tipo "funzionale/interdisciplinare" in quanto aggregazione di Unità Operative di discipline diverse (nel campo medico e farmaceutico) con il coinvolgimento anche di Istituzioni extra ospedaliere (Università o Istituti di Ricerca).

Per le loro peculiarità i Dipartimenti Farmaceutici svolgono una insostituibile funzione "cerniera" nell'assistenza sanitaria complessiva erogata dall'Azienda.

La dipartimentalizzazione delle attività farmaceutiche, al proprio interno o con altre strutture mediche, nonchè l'opera del Farmacista di Dipartimento, attraverso la trasversalità degli interventi, si sono dimostrate la soluzione più idonea per garantire un'assistenza efficace, omogenea ed appropriata, con particolare ri-

ferimento alla prevenzione degli errori in terapia e all'implementazione delle politiche di Governo Clinico in ambito oncologico.

Si è anche diffusa e acquisita, tra tutti gli operatori coinvolti, una nuova cultura basata sulla progettualità, multidisciplinarietà e centralità del paziente.

Bibliografia

Cohen, M R, *Medication errors* 1999, AphA publications, Washington DC.

Building a safer NHS for patients: implementing an organisation with a memory; 2000; UK Depa-rtment of Health. www.doh.gov.uk/buildsafenhs/.

Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, 2000, *To err is human buiding a safer health system,* National Academy press, Washington DC.

Leape LL, *Error in medicine*, 1994, JAMA, 272:1851-57.

Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA et al., *The nature of adverse events in hospitalized patients II,* New England J. Of Medicine, 1991, 84: 324: 377.

Reason J, 1997, *Managing the risks of organizational accidents*, Ashgate, London.

Reason J, *Human error: model and management*, British Medical Journal, 2001, 320: 768-70.

Vincent C, 2001, *Clinical risk management*, BMJ press, London.

Vincent C, *Clinical Risk Management*, 2001, BMJ Books, London; Seconda edizione.

Sitografia

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1103_allegato.pdf

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_751_allegato.pdf

CAPITOLO 2 - LA FORMAZIONE CLINICA DEL FARMACISTA IN ONCO-EMATOLOGIA

2. Oncoematologia

2.1 Oncologia

2.1.1 Inquadramento fisio-patologico delle principali neoplasie (mammella, polmone, colon-retto)

Il carcinoma della mammella rappresenta in Italia la neoplasia più frequente (circa 38.000 nuovi casi/anno) e la prima causa di morte per tumore nel sesso femminile. Dagli anni novanta è stata tuttavia registrata anche in Italia, così come in USA ed in altri Paesi occidentali, una riduzione di mortalità legata alla applicazione di programmi di screening e di terapie sistemiche adiuvanti efficaci. I fattori di rischio identificati sono: l'età (il rischio aumenta con l'aumentare dell'età), una precedente radioterapia a livello toracico, menarca precoce, nulliparità, terapia ormonale sostitutiva, storia personale e familiare di carcinoma mammario e fattori genetici (mutazioni di BRCA1-2 che identificano un 5%-10% di forme ereditarie).

Il carcinoma mammario può essere istologicamente distinto in:

- carcinoma in situ (non infiltrante): carcinoma duttale in situ (DCIS) e carcinoma lobulare in situ (LCIS);

- carcinoma infiltrante. I tipi istologici più frequenti delle forme infiltranti sono il carcinoma duttale (70%-80%) ed il carcinoma lobulare (5%-15%); più rari, ma considerati a prognosi favorevole, sono i carcinomi tubulare, mucinoso e papillare. A fini prognostici nonché di pianificazione di una terapia sistemica adiuvante, è necessario conoscere i seguenti fattori prognostici clinico-patologici: età della paziente, estensione del tumore (dimensioni del tumore primitivo e stato dei linfonodi ascellari e numero dei linfonodi metastatici), tipo istologico, grading istologico, indice di proliferazione (Ki-67), invasione vascolare, stato dei recettori ormonali, stato di HER2 (recettore transmembrana iperespresso nel 20% circa dei tumori mammari). La positività dei recettori ormonali e la positività di HER2 rappresentano inoltre due fattori predittivi di risposta, rispettivamente, alla terapia ormonale e al trastuzumab (anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato con specificità per il dominio extracellulare di HER-2).

Il carcinoma del polmone rappresenta la principale causa di morte per cancro nel mondo occidentale, e nei prossimi anni, come conseguenza del costante aumento dell'abitudine al fumo riscontrata nelle donne, aumenterà sia l'incidenza sia la mortalità nel sesso femminile. Il fumo di tabacco costituisce infatti il più im-

portante fattore di rischio, ritenuto responsabile dell'85% dei casi diagnosticati. Istologicamente i carcinomi polmonari vengono distinti in carcinomi polmonari non a piccole cellule (NSCLC) e carcinomi a piccole cellule (SCLC, microcitomi). Nell'ambito del NSCLC gli istotipi più frequenti sono: carcinoma squamoso, adenocarcinoma, carcinoma misto, carcinoma a grandi cellule e il NSCLC non altrimenti specificato (NAS). La biologia molecolare ha negli ultimi anni evidenziato un ruolo specifico di alcuni geni legati alla proliferazione cellulare (ad esempio EGFR). Nel NSCLC (in particolare nelle forme non squamose) sono stati identificati sottogruppi di tumori con mutazioni di EGFR (10-15%), di K-ras (20%), di ERB-B2 (2%) o con la traslocazione EML4-ALK (4-5%). Tali alterazioni molecolari hanno sia valore prognostico sia valore predittivo di risposta a terapie a bersaglio molecolare (ad esempio, le mutazioni di EGFR selezionano pazienti per terapie con farmaci anti-tirosinchinasici, come il gefitinib e l'erlotinib; la traslocazione EML4-ALK per il trattamento con crizotinib).

Il carcinoma del colon-retto è la neoplasia più frequente del tratto gastroenterico, con un picco di incidenza tra i 60 e i 70 anni, ed eziologia dipendente dalla complessa interazione tra caratteristiche individuali, genetiche e fattori ambientali (dieta e stile di vita).

La trasformazione della mucosa colica in carcinoma è un processo multifasico in cui il progressivo accumularsi di alterazioni genetiche si accompagna a modificazioni di tipo istologico (sequenza adenoma - carcinoma). La sede più frequente di sviluppo è costituita dal sigma-retto (65%) seguita dal colon trasverso e dal colon destro. La forma istologica più frequente è l'adenocarcinoma (90%); più rare sono la variante mucinosa, quella con cellule ad anello con castone, adenosquamosa ed indifferenziata. Gli studi di biologia molecolare hanno permesso di identificare alcune mutazioni genetiche con valore prognostico e predittivo nel carcinoma del colon-retto. Le mutazioni del gene K-ras, presenti nel 30%-40% dei casi, sono responsabili della resistenza al trattamento con anticorpi monoclonali anti-EGFR (cetuxumab e panitumumab). Analisi ulteriori hanno suggerito numerosi altri fattori, sempre legati alla biologia del tumore, potenzialmente in grado di influenzare la risposta (o la resistenza) al trattamento con farmaci anti-EGFR. Tra questi, la mutazione del gene B-RAF (presente esclusivamente in caso di K-ras non mutato, in circa il 10% dei casi) è stata inizialmente legata alla resistenza agli anticorpi monoclonali anti-EGFR. Studi successivi e con elevato numero di pazienti, hanno invece suggerito un ruolo più verosimilmente prognostico negativo per le mutazioni di B-RAF: infatti i pazienti che presentano mutazione di tale gene hanno una sopravvivenza libera da progressione ed una sopravvivenza globale inferiore rispetto ai pazienti con BRAF wild-type. Circa il 15% dei carcinomi del colon-retto presenta un difetto del DNA mismatch repair (MMR), il sistema deputato alla correzione degli errori di replicazione e ricombinazione genetica. Difetti del MMR (dMMR) possono essere individuati attraverso l'instabilità dei microsatelliti (specifiche sequenze presenti nel DNA) o testando l'assenza dei prodotti

proteici dei geni coinvolti nel DNA MMR (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2). Il cancro del colon-retto con difetto del MMR si presenta con caratteristiche cliniche particolari, come la sede di localizzazione preferenziale nel colon prossimale, la scarsa differenziazione e/o l'istologia mucinosa e l'infiltrazione linfocitica peri/intratumorale. Numerosi studi retrospettivi hanno evidenziato che i pazienti con dMMR hanno una sopravvivenza migliore, indipendentemente dallo stadio di malattia, rispetto ai pazienti con normale *mismatch repair*, e traggono un minor beneficio dal trattamento adiuvante a base di fluoro. Un'alterata funzione del MMR è inoltre alla base della forma ereditaria di carcinoma del colon-retto nota come HNPCC (*Hereditary Non-Polyposic-Colorectal Cancer*, carcinoma ereditario del colon non poliposico).

2.1.2 Significato pratico-prognostico di alcuni esami ematochimici e radiologici nella diagnosi clinica e patologica di una neoplasia

Esami ematobiochimici

Nella pratica clinica alcuni esami ematobiochimici quali l'emoglobina, l'albuminemia, gli indicatori di metabolismo osseo e numerosi enzimi vengono utilizzati nella gestione del paziente oncologico. Alterazioni di questi parametri possono corrispondere ad una invasione ed a un danno dei tessuti normali da parte del tumore ed il loro ruolo resta di solito limitato alla gestione del paziente con neoplasia in fase avanzata. Fra i parametri ematobiochimici, l'enzima LDH rappresenta un caso particolare perché, oltre ad essere un indicatore di danno d'organo, può comportarsi come un biomarcatore in quanto prodotto e rilasciato dal tessuto di alcuni tumori (tumori seminomi e non seminomi del testicolo). Esistono inoltre alcune sostanze determinabili nel sangue, chiamate "marcatori tumorali", comprendenti sia molecole di cui si conosce la struttura chimica (CEA, -feto proteina, -HCG, PSA) sia marcatori identificati con anticorpi monoclonali (CA 15-3, CA-125, CA 19-9). Caratteristiche chiave di questi marcatori sono:

1- la non tumore-specificità: sono infatti molecole normalmente presenti nei tessuti normali, che possono essere prodotte e/o rilasciate in maggior quantità in diverse condizioni patologiche, tumorali e non.

2- la relazione diretta dei livelli misurabili nel sangue con la quantità di tessuto neoplastico. Questa caratteristica compromette la sensibilità di tali marcatori per la diagnosi di tumore in fase iniziale e fa sì che nessun marcatore sia utilizzabile per lo screening (ad eccezione del CA-125 in associazione comunque ad un'ecografia ginecologica nelle donne "ad alto rischio" di sviluppare carcinoma ovarico).

Le più importanti applicazioni cliniche dei marcatori tumorali sono:

a) la valutazione dell'andamento di una neoplasia già diagnosticata, per predire la ricaduta (CEA nel carcinoma del colon-retto, PSA nel carcinoma della prostata, a-feto proteina e b-HCG e LDH nei tumori del testicolo, a-feto proteina nell'epatocarcinoma).

b) la valutazione della risposta al trattamento di una malattia metastatica (CA 19-9 nel carcinoma del pancreas, CA-125 nel carcinoma ovarico; CEA nel carcinoma del colon-retto; PSA nel carcinoma prostatico; CEA e CA 15-3 in associazione ad altre indagini nel carcinoma mammario; a feto proteina, b-HCG e LDH nei tumori del testicolo).

Esami radiologici

Oltre alla radiologia tradizionale sono utilizzate in oncologia altre tecniche di imaging, quali la tomografia computerizzata (TC), l'ecografia, la risonanza magnetica (RM) e la tomografia ad emissione di positroni (PET). Questi esami trovano indicazioni differenti a seconda del setting considerato e del tipo di neoplasia: screening, diagnosi, stadiazione, valutazione della risposta terapeutica nelle forme inoperabili alla diagnosi o metastatiche, follow-up, programmazione di trattamenti radioterapici, guida per procedure bioptiche o termoablative. Alcuni esami radiologici rivestono importanza fondamentale nella stadiazione dei tumori (ad esempio la TC nei tumori del polmone). Infatti la stadiazione clinica di una neoplasia solida prevede, secondo il sistema TNM, la definizione dell'estensione del tumore primitivo (T), dell'eventuale interessamento linfonodale (N) e dell'eventuale presenza di metastasi a distanza (M) in base all'esame clinico e a specifici esami radiologici, mentre la stadiazione patologica (pTNM) tiene conto anche delle informazioni derivanti dall'esame istologico post-chirurgico.

2.1.3 Il concetto di anamnesi farmacologica all'atto del ricovero

L'anamnesi farmacologica è fondamentale nel paziente oncologico, il quale può assumere medicinali per patologie concomitanti e al quale, oltre al trattamento antiblastico, spesso vengono somministrati altri farmaci quali antiemetici, antibiotici, antidolorifici, anti-infiammatori, tranquillanti. Le interazioni tra farmaci sono relativamente numerose e qualora si verifichino, possono influenzare sia gli effetti terapeutici (aumento o diminuzione) sia la loro tossicità (aumento). La frequenza di tali interazioni è poco conosciuta: si stima variare dal 3-5%, in pazienti che assumono pochi farmaci, al 20% in pazienti che ne assumono 10-20 al giorno. Tali interazioni possono essere distinte:

in base al meccanismo che ne è alla base: interazioni di tipo farmacocinetico (legate all'assorbimento del farmaco, al suo legame con le proteine o alla sua distribuzione ed eliminazione) o di tipo farmacodinamico (caratterizzate dall'interazione farmacologica simile/opposta sullo stesso target biologico).

in base all'effetto prodotto: interazioni sinergiche, additive o antagoniste.

Esempio di interazione farmacocinetica è quella riportata tra il lapatinib (farmaco orale che inibisce in maniera reversibile la tirosinchinasi di HER2 e EGFR ed è utilizzato nel trattamento del carcinoma mammario metastatico HER2-positivo) ed i farmaci inibitori del CYP3A4 (come gli antimicotici: ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo) o i farmaci induttori del CYP3A4 (come la carbamazepina). Poiché il lapatinib è metabolizzato prevalentemente dall'enzima

citocromo P450 3A4 (CYP3A4), i farmaci induttori di tale enzima possono ridurre l'esposizione dei tessuti al lapatinib con possibile riduzione di efficacia, mentre gli inibitori del CYP3A4 possono aumentare l'esposizione dei tessuti al lapatinib, con possibili aumenti di tossicità.

2.1.4 La tossicita' organo-specifica: aspetti generali

Gli agenti chemioterapici colpiscono tutte le cellule dell'ospite, ma soprattutto quelle dei tessuti a rapida proliferazione (midollo osseo, sistema linfatico, epitelio della mucosa orale e gastrointestinale, cute, bulbo pilifero, epitelio germinale delle gonadi e strutture embrionali).

Le tossicità più frequenti sono pertanto rappresentati dai disturbi gastrointestinali (nausea e vomito), dalla depressione midollare e dall'alopecia. Il cisplatino e l'adriamicina sono farmaci fortemente emetogeni. La diarrea è più frequente dopo la somministrazione di antimetaboliti (fluorouracile, methotrexate, irinotecano).

Varie tossicità organo-specifiche sono inoltre riportate con la somministrazione di alcuni farmaci antiblastici, quali ad esempio: cardiotossicità (dose-cumulativa) per le antracicline; fibrosi polmonare dopo dosi cumulative elevate di bleomicina, BCNU e gemcitabina; nefrotossicità per cisplatino, methotrexate e mitomicina; epatotosicità per methotrexate; cistite da ciclofosfamide; neuropatia periferica con l'uso di alcaloidi della vinca, di cisplatino o di taxani. In considerazione di tali tossicità, l'indicazione al trattamento chemioterapico deve essere posta dopo attenta valutazione delle condizioni generali del paziente, delle comorbidità e della tollerabilità a eventuali precedenti trattamenti chemioterapici.

L'introduzione nella pratica clinica dei farmaci a bersaglio molecolare ha determinato anche la rilevazione di effetti collaterali peculiari, quali l'ipertensione arteriosa o la proteinuria da bevacizumab, o il rash cutaneo da cetuximab o da inibitori tirosin-chinasici (gefitinib, erlotinib, sunitinib, sorafenib, lapatinib).

2.1.5 Principali Linee Guida d'utilizzo di farmaci in ambito oncologico (mammella, polmone, colon-retto)

Carcinoma della mammella

L'***ormonoterapia adiuvante*** è indicata in tutte le pazienti con tumori ormonoresponsivi, indipendentemente dallo stato linfonodale, dall'età, dallo stato menopausale e dall'utilizzo o meno della chemioterapia. Il tamoxifene è considerato il trattamento standard per le donne in premenopausa per una durata di 5 anni totali e può essere associato ad un analogo LH-RH per una durata di almeno 2 anni. Nelle donne in postmenopausa gli inibitori dell'aromatasi sono considerati i farmaci di prima scelta: come monoterapia per 5 anni oppure in sequenza, dopo 2-3 anni di tamoxifene, per 5 anni complessivi di terapia ormonale.

La chemioterapia adiuvante determina un beneficio assoluto che risulta essere proporzionale al rischio di ripresa della malattia: quanto maggiore è il rischio

di ripresa di malattia, tanto maggiore è la riduzione assoluta del rischio ottenuta con la chemioterapia.

La polichemioterapia è superiore alla monochemioterapia ed i regimi contenenti antracicline con 3 farmaci (ad esempio FEC: fluorouracile+ciclofosfamide+epirubicina) sono superiori al CMF (ciclofosfamide + methotrexate + fluorouracile). I regimi contenenti antracicline e taxani sono superiori ai regimi non contenenti taxani, sia nelle pazienti linfonodi ascellari positivi che negativi ad alto rischio.

In generale, la chemioterapia dovrebbe essere iniziata entro 4-5 settimane dall'intervento chirurgico e la maggior parte degli schemi comunemente impiegati prevede la somministrazione di 6-8 cicli di terapia.

Nelle pazienti con tumore HER2-positivo (3+ all'immunoistochimica o FISH amplificato) è indicata, in aggiunta alla chemioterapia e all'eventuale terapia ormonale, l'immunoterapia con trastuzumab (un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato con specificità per il dominio extracellulare di HER-2) per un anno.

L'uso di una ***terapia sistemica primaria*** trova indicazione sia nei tumori mammari localmente avanzati e carcinomi infiammatori, sia nei tumori operabili qualora le pazienti desiderino una chirurgia di tipo conservativo che, a causa delle dimensioni della neoplasia, non risulti effettuabile d'emblée. Ad oggi il regime chemioterapico ottimale non è noto, ma la percentuale di risposte patologiche complete (pRC) più elevata è stata osservata con regimi contenenti antracicline e taxani per 6-8 cicli prima della chirurgia. Le percentuali di pRC variano dal 10% al 30% (minori nei tumori con recettori estrogenici positivi, maggiori nei tumori con recettori estrogenici negativi): in ogni caso, l'ottenimento di una pRC identifica le pazienti a miglior prognosi in termini di sopravvivenza. Nei tumori HER2-positivi, l'aggiunta del trastuzumab alla chemioterapia determina una percentuale di pRC variabile dal 40% nelle forme localmente avanzate e infiammatorie al 60% delle forme inizialmente operabili.

Nella ***malattia metastatica***, ove il trattamento è essenzialmente palliativo con l'obiettivo di ottenere un miglioramento dei sintomi (miglior qualità di vita) ed un prolungamento della sopravvivenza con una tossicità farmacologica accettabile, l'ormonoterapia (tamoxifene+LHRH in premenopausa; inibitori dell'aromatasi o fulvestrant in postmenopusa) trova indicazione nelle pazienti con recettori ormonali positivi, in assenza di una malattia aggressiva. Una polichemioterapia (con schemi contenenti antracicline ±taxani nelle pazienti non pretrattate con antracicline, o con schemi tipo docetaxel+capecitabina nelle pazienti pretrattate con antracicline) o una monochemioterapia (antracicline, taxani, vinorelbina, capecitabina) trova invece indicazione nelle pazienti con recettori ormonali negativi, metastasi viscerali multiple e decorso clinico particolarmente aggressivo. L'associazione del trastuzumab alla chemioterapia (taxani, capecitabina, vinorelbina) è indicata in presenza di malattia HER2-positiva. Il trastuzumab associato

ad anastrozolo o a letrozolo può trovare indicazioni in sottogruppi di pazienti in postmenopausa con malattia indolente e metastasi ai tessuti molli e/o ossee. Il lapatinib è prescrivibile oggi in Italia in associazione a capecitabina nelle pazienti con malattia metastatica HER2-positiva pretrattate con taxani, antracicline e con trastuzumab nella fase metastatica.

Carcinoma del polmone

Mentre la chemioterapia adiuvante non ha dimostrato alcun vantaggio nei pazienti operati per un tumore non a piccole cellule (NSCLC) stadio I, i pazienti con malattia stadio II-III che siano elegibili per un intervento chirurgico radicale, beneficiano di una chemioterapia adiuvante con schemi contenenti platino (la combinazione cisplatino + vinorelbina è stata la più studiata in questa tipologia di pazienti). Negli stadi III localmente avanzati, non elegibili per un intervento chirurgico radicale, la combinazione chemio-radioterapia è il trattamento di riferimento. Nella malattia metastatica, infine, la chemioterapia con schemi contenenti platino è il trattamento standard per i pazienti con buon *Performance Status* (le combinazioni a due farmaci piu' impiegate sono: cisplatino+vinorelbina, cisplatino+gemcitabina, carboplatino+paclitaxel). Nei soli istotipi non squamosi, può essere inoltre utilizzata la combinazione cisplatino+pemetrexed, e può essere impiegato il bevacizumab in aggiunta alla doppietta carboplatino+paclitaxel o cisplatino+gemcitabina. Nei pazienti con NSCLC che presentino mutazione del recettore EGFR, può essere somministrato in prima linea il gefitinib, un inibitore tirosin-chinasico di EGFR. In seconda linea la scelta del trattamento è tra il docetaxel, il pemetrexed (quest'ultimo nella sola istologia non squamosa) e l'erlotinib, un altro inibitore tirosin-chinasico di EGFR. Nei pazienti anziani o con scarso *Performance Status* (ECOG $^{3}2$), viene comunemente impiegata una monochemioterapia con gemcitabina o vinorelbina o un taxano.

Nel tumore del polmone a piccole cellule (SCLC), il trattamento di scelta è rappresentato dalla combinazione di chemioterapia e radioterapia nella malattia limitata e dalla chemioterapia con cisplatino ed etoposide nella malattia estesa. Sia nei pazienti con malattia limitata che con malattia estesa che presentano una remissione dopo chemioterapia, è consigliata una radioterapia profilattica sull'encefalo, in considerazione dell'elevato rischio di progressione cerebrale del microcitoma polmonare. Nei pazienti che vanno in progressione dopo un intervallo maggiore di 6 mesi, è possibile utilizzare nuovamente gli stessi farmaci (cisplatino e etoposide), mentre l'unico farmaco attualmente registrato per la terapia di seconda linea è il topotecano.

Carcinoma del colon-retto

La chemioterapia adiuvante è uno standard per i pazienti operati in stadio III (ovvero con interessamento linfonodale), e la combinazione di 5-Fluoro-uracile ed oxaliplatino è la terapia più efficace in questa tipologia di pazienti. Il trattamento adiuvante dei pazienti in stadio II è invece più controverso, e può essere

preso in considerazione in presenza di fattori associati ad un più elevato rischio di ripresa di malattia: grading elevato (G3), istologia mucinosa, lesioni pT4, invasione vascolare o perineurale e giovane età (<35 anni).

I farmaci che hanno dimostrato efficacia nel trattamento della malattia avanzata sono le fluoropirimidine, sia endovenose (5-fluorouracile) che orali (capecitabina), l'irinotecano, l'oxaliplatino, gli anticorpi monoclonali anti-EGFR (cetuximab, panitumumab) e anti-VEGF (bevacizumab). L'impiego del cetuximab e del panitumumab è limitato ai pazienti con positività del recettore EGFR ed in assenza di mutazioni di K-ras.

2.2 Ematologia

2.2.1 Inquadramento fisio-patologico delle principali neoplasie ematologiche (Mieloma Multiplo, Linfoma Hodgkin e non Hodgkin, Leucemia Mieloide Acuta e Cronica)

Il mieloma multiplo (MM) rappresenta l'1-2% di tutte le neoplasie e circa il 10% di quelle ematologiche. L'incidenza è pari a circa 3-4 nuovi casi/100.000 abitanti/anno con età media di insorgenza superiore ai 60 anni. Nell'eziopatogenesi di questa neoplasia ematologica sono probabilmente coinvolti fattori predisponenti genetici e fattori ambientali. La presenza di MGUS (gammopatia monoclonale di incerto significato) è legata ad un rischio di progressione in mieloma di circa 1-2% l'anno. E' stata inoltre notata una maggior incidenza tra i lavoratori del legno e nei soggetti esposti a pesticidi. Si è recentemente osservata l'occorrenza di forme familiari.

Tale patologia è caratterizzata dalla proliferazione monoclonale di plasmacellule a livello del midollo osseo; nella maggior parte dei casi è rilevabile nel siero o/e nelle urine la secrezione di immunoglobuline o catene leggere di immunoglobuline nel caso delle urine (Mieloma secernente). In base all'immunoglobulina e alla catena leggera prodotta, si distinguono diversi isotipi: IgG, IgA, IgM, IgD (queste due ultime rare); micromolecolare (sola produzione di catene leggere urinarie). Esistono casi di mieloma non secernente o oligo-secernente in cui la componente monoclonale è assente o minima. In questi casi, la malattia si manifesta soprattutto con infiltrazione midollare e/o lesioni ossee, talvolta anche con masse a partenza ossea ma che infiltrano i tessuti molli (Mieloma extramidollare). Il mieloma multiplo è una patologia molto eterogenea, con una sopravvivenza che può variare da mesi ad anni e una piccola proporzione di pazienti (circa il 5%) sopravvive per più di 10 anni. Nel tentativo di classificare i pazienti in base a fattori di rischio, sono stati identificati diversi fattori prognostici. La 2-microglobulina rappresenta uno dei fattori più importanti. Il sistema di stadiazione ISS (International Staging System) si basa sui livelli sierici di albumina e 2-microglobulina ed è stato elaborato per fornire un'indicazione prognostica della malattia. Tuttavia tale sistema non tiene conto dell'impatto di anomalie citogenetiche riscontrabili in FISH; le anomalie associate ad una prognosi peggiore sono

la delezione 17p, le traslocazioni t(4;14) e t(14;16). Non sono ad oggi definiti singoli fattori predittivi di risposta.

Il linfoma di Hodgkin, (LH, HL, HD) costituisce circa il 30% dei linfomi e l'1% di tutte le neoplasie nei paesi occidentali. La sua incidenza è di circa 2-3 casi su 100 000 abitanti/anno, con lieve predilezione per il sesso maschile; rispetto all'età di insorgenza ha un andamento bimodale con un primo picco intorno ai 20 anni e un secondo aumento di incidenza intorno ai 40 anni cui segue un aumento progressivo con l'età. L'eziologia è in gran parte sconosciuta, si è osservata una frequenza più alta nei ceti sociali elevati e nei lavoratori del legno. L'Epstein-Barr Virus (EBV) è stato riscontrato nelle cellule neoplastiche nel 40-50% dei casi. Altri virus associati sembrano essere quello dell'HIV e del morbillo, anche se una stretta relazione eziopatogenetica non è ancora stata dimostrata. La cellula patognomonica del linfoma di Hodgkin è la cosiddetta cellula di Reed-Sternberg, che sono cellule monoclonali originanti dalla linea B linfocitaria nel 95% dei casi e dalla linea T nel restante 5%. Dal punto di vista istologico esistono 3 tipi di linfoma di Hodgkin, secondo la classificazione REAL o WHO:

- il linfoma di Hodgkin "classico" comprende le varietà sclerosi nodulare (il più diffuso, 60-80% dei casi, prognosi buona legata all'elevata responsività al trattamento), ricca in linfociti (la forma più comune tra i soggetti di sesso maschile, EBV positivo nel 40% dei casi, prognosi buona nello stadio iniziale), cellularità mista (rappresenta il 15-30% dei casi, EBV positivo nel 70% dei casi, prognosi buona anche se si presenta in fase avanzata) e deplezione linfocitaria (variante più rara, prognosi meno favorevole rispetto agli altri istotipi);
- il linfoma di Hodgkin a predominanza linfocitaria nodulare: relativamente raro, ha un andamento clinico indolente, caratterizzato da recidive anche a distanza di anni;
- il linfoma di Hodgkin non classificabile: non è caratterizzabile l'istotipo per scarsità di materiale o preparato inadeguato.

Nella maggior parte dei casi la prognosi è buona con una una probabilità di guarigione intorno all'85% dopo chemioterapia (90% negli stadi iniziali, 75% in quelli avanzati). Esiste però una percentuale di pazienti con andamento più sfavorevole; sono stati quindi identificati dei fattori prognostici (presenza di sintomi B, VES elevata, masse tumorali superiori a 5-10 cm, localizzazionidi malattia extranodali, età superiore ai 50 anni), che consentono di identificare precocemente questi casi, in modo da trattarli più aggressivamente e possibilmente aumentarne la sopravvivenza libera da malattia (Indice di Hasenclever).

Il linfoma non Hodgkin (NHL, LNH) comprende un gruppo piuttosto ampio ed eterogeneo di neoplasie. Rappresenta circa il 4-5% di nuovi casi di neoplasie al mondo. L'incidenza è pari a circa 10 casi/100 000 abitanti/anno, aumenta progressivamente con l'età ed è risultata in aumento negli ultimi decenni sia per i

progressi nella diagnosi sia per l'incremento di linfomi in pazienti HIV positivi. Il LNH è più comune nei soggetti di sesso maschile (rapporto 1,4:1) e l'età mediana di insorgenza è compresa tra i 50 e i 60 anni. L'eziologia del linfoma non Hodgkin rimane sconosciuta ma sono stati individuati diversi fattori correlati allo sviluppo di tale patologia: stati di immunodeficienza congenita o acquisita (pazienti in terapia immunosoppressiva o pazienti affetti da HIV); presenza di malattie autoimmuni o alcuni tipi di infezione (Helicobacter pylori e MALT, Chlamidia Psittaci, HCV, EBV, HHV8, HTLV-1); ed infine alcuni agenti quali pesticidi, nitriti dietetici, fumo di sigaretta e le radiazioni ionizzanti. I LNH possono trarre origine dai linfociti B (più frequentemente) oppure T, e si dividono secondo la storia naturale della malattia in due gruppi principali:

- linfomi a basso grado: caratterizzati da andamento indolente, a lenta crescita ma scarsa risposta alla terapia, molto raramente sintomatici; età media di insorgenza: 55-60 anni;
- linfomi ad alto grado: ad andamento aggressivo, a rapida proliferazione, più facilmente responsivi a terapia; età media di insorgenza: giovani adulti (terzo-quarto decennio); più spesso sintomatici.

L'analisi citogenetica e la biologia molecolare sono fondamentali per la classificazione dei vari sottotipi di linfoma. L'istologia da sola non è sufficiente nella definizione della prognosi di un paziente affetto da linfoma. L'International Prognostic Index (IPI) definisce il rischio e la prognosi e si basa sulla valutazione dello stadio di malattia, il valore di LDH, il coinvolgimento di localizzazioni extranodali, l'età e il performance status.

Le leucemie sono neoplasie ematologiche che si sviluppano nel midollo osseo, nel sangue, nel sistema linfatico e in altri tessuti. Le leucemie sono comunemente distinte in acute e croniche, a seconda della cinetica di proliferazione del clone neoplastico.

La leucemia mieloide acuta (LAM, LMA, AML) costituisce l'80% delle leucemie acute dell'adulto, in cui il tipo morfologico più frequente è M0-M2. Nel bambino rappresenta, invece, il 15-20% delle leucemie. È la più frequente leucemia in età neonatale (M0-M2). L'incidenza è di circa 4-7/100.000/anno; è più frequente nell'anziano. Il rapporto maschio:femmine è 1,3:1. La LAM rappresenta un gruppo eterogeneo di neoplasie caratterizzate dalla proliferazione e accumulo di cellule immature (blasti) nel sangue periferico e nel midollo osseo e conseguente difettosa produzione delle normali cellule ematiche. L'eziologia della LAM de novo (primitiva) è sconosciuta nella maggior parte dei casi. Si segnala una maggiore incidenza in pazienti affetti da rare malattie congenite (sindrome di Down, sindrome di Fanconi, sindrome di Bloom, fratelli con AML, immunodeficienza combinata, granulomatosi di Werner, discheratosi congenita, sindrome di Wiskott-Aldrich, sindrome di Schwachmann), l'esposizione al benzene, ai solventi organici, ai pesticidi, al fumo di sigaretta o alle radiazioni ionizzanti. La LAM

secondaria può essere l'evoluzione di una mielodisplasia o essere una complicanza a lungo termine di precedenti trattamenti radio-chemioterapici. Le leucemie mieloidi sono classificate sulla base delle caratteristiche morfologiche e cliniche, immunofenotipiche, citogenetiche e molecolari. Si distinguono 5 entità in base alla classificazione FAB integrata in quella dell'OMS:

- LAM con traslocazioni citogenetiche ricorrenti;
- LAM con displasia multilineare con o senza precedente mielodisplasia;
- LAM o mielodisplasia indotta da precedenti terapie;
- LAM non altrimenti classificabili;
- LAM a differenziazione cellulare incerta.

La prognosi dipende da molti fattori legati in parte al paziente o intrinseci alla malattia stessa: performace status, età, la conta dei globuli bianchi, il sottotipo FAB o OMS, marcatori citogenetici o molecoalri, una pre-esistente mielodiplasia ed il numero di blasti circolanti.

La leucemia mieloide cronica (LMC) è il più comune tra i disordini mieloproliferativi e costituisce il 15-20% di tutte le leucemie, con un'incidenza di 1-1.5 nuovi casi/100 000/anno. L'incidenza aumenta dopo 4-11 anni dall'esposizione a radiazioni ionizzanti, e aumenta con l'età. Il rapporto maschi:femmine è 1:1. La storia naturale della LMC è caratterizzata da una fase cronica iniziale, frequentemente asintomatica, seguita da una progressiva evoluzione con incremento dei globuli bianchi, in particolare delle forme immature, e anemizzazione (fase accelerata) e infine da una crisi blastica (fase blastica). La LMC è dovuta alla mutazione somatica di una cellula staminale pluripotente. Essa è caratterizzata dalla presenza del cromosoma Philadelphia (spesso indicato come "Ph+") che risulta dalla traslocazione t(9;22)(q34;q11) con sintesi della proteina di fusione bcr-abl, con attività tirosin-chinasica. Sono riconosciute 3 proteine di fusione bcr-abl: p210, p185 e p230, con una diversa attività enzimatica. La maggior parte dei casi di LMC è causata dalla proteina p210; pochissimi pazienti con LMC presentano la p185 e generalmente hanno un decorso della malattia rapido ed aggressivo; la p230 causa una forma rara di LMC (LMC-neutrofila) a decorso molto lento. Quindi si suppone che il livello di attività enzimatica correli con l'aggressività biologica della proteina di fusione. Nella valutazione prognostica nei pazienti in fase cronica, l'indice di Sokal si basava sulla presenza di splenomegalia, percentuale di blasti circolanti, conteggio piastrinico, ed età. Tuttavia questo ed altri indici hanno un valore predittivo limitato nell'epoca degli inibitori delle tirosin-chinasi.

2.2.2 Significato pratico-prognostico di alcuni esami ematochimici e radiologici nella diagnosi di una neoplasia ematologica

Esami ematobiochimici

Nella pratica clinica alcuni esami ematobiochimici quali l'emoglobina, i globuli bianchi e le sue sottopopolazioni, le piastrine, l'albuminemia, gli indicatori

di metabolismo osseo e renale, e numerosi enzimi vengono utilizzati nella gestione del paziente con neoplasia ematologica. Alterazioni di questi parametri possono corrispondere a un'invasione e a un danno dei tessuti normali (midollo osseo, scheletro, fegato) da parte della malattia.

Fra i parametri ematobiochimici, l'enzima LDH rappresenta un caso particolare perché, oltre ad essere un indicatore di danno d'organo, può comportarsi come un biomarcatore in quanto prodotto e rilasciato in alcune forme di malattie linfoproliferative. Esistono inoltre alcune sostanze determinabili nel sangue, chiamate "marcatori tumorali", comprendenti sia molecole di cui si conosce la struttura chimica (CEA, beta2microglobulina) sia marcatori identificati con anticorpi monoclonali (CA 15-3, CA-125). I marcatori tumorali sono prevalentemente espressi nei tumori solidi; nelle malattie ematologiche non vi sono molecole i cui livelli misurabili nel sangue siano in relazione diretta con la quantità di tessuto neoplastico. Questa caratteristica compromette la sensibilità di tali marcatori per la diagnosi di tumore in fase iniziale e fa sì che nessun marcatore sia utilizzabile per lo screening.

Nelle neoplasie ematologiche svolgono un ruolo diagnostico e talvolta prognostico le alterazioni cromosomiche e genetiche, che vengono identificate nel sangue periferico e/o midollare attraverso varie metodiche tra cui la PCR (ad esempio il riarrangiamento bcl-abr nella leucemia mielode cronica). Nel mieloma multiplo è possibile dosare nel plasma le catene pesanti e/o leggere delle immunoglobuline, che vengono liberate dalla cellule neoplastiche; questo consente di:

a) valutare l'andamento clinico della malattia, già diagnosticata
b) predire l'eventuale ricaduta
c) valutare la risposta al trattamento della malattia all'esordio e/o alla ricaduta.

Per un inquadramento diagnostico delle neoplasie ematologiche e per valutarne l'andamento clinico, è sempre necessario lo studio del midollo osseo sia morfologico che, come sottolineato in precedenza, con metodiche molecolari.

Esami radiologici

Oltre alla radiologia tradizionale, ancora oggi di grande utilità ad esempio per la valutazione delle lesioni scheletriche, sono utilizzate in oncologia ematologica altre tecniche di imaging, quali la tomografia computerizzata (TC), l'ecografia, la risonanza magnetica (RM) e la tomografia ad emissione di positroni (PET). Questi esami trovano indicazioni differenti a seconda del setting considerato e del tipo di patologia: diagnosi, stadiazione, valutazione della risposta terapeutica, follow-up, programmazione di trattamenti radioterapici, guida per procedure bioptiche. Alcuni esami radiologici rivestono importanza fondamentale nella stadiazione dei tumori ematologici (ad esempio la TC e PET nei linfomi). La stadiazione clinica e strumentale di una neoplasia prevede, la definizione dell'estensione del tumore primitivo, dell'interessamento linfonodale, sovra e/o sotto diaframmatico, e dell'eventuale presenza di localizzazioni in sedi viscerali (milza, fegato, polmoni).

2.2.3 Il concetto di anamnesi farmacologica all'atto del ricovero

Interazione tra farmaci. Fenomeno per cui la somministrazione di due o più farmaci nello stesso soggetto provoca diminuzione o esaltazione degli effetti normalmente attesi. Questo problema è tanto più importante quanto più diffuso è l'uso di prescrivere allo stesso paziente e nello stesso momento diversi farmaci, con il vantaggio di poter curare a un tempo più affezioni morbose, di potenziare l'azione dei singoli farmaci, di ridurre i dosaggi, e di attuare strategie terapeutiche più efficaci. Il fenomeno dell'interazione tra farmaci acquista particolare importanza nei casi in cui la prescrizione terapeutica sia effettuata da più medici, ciascuno per il proprio settore di competenza. Le interazioni possono avvenire a svariati livelli: per contatto diretto dei preparati (per esempio, in caso di somministrazione unica); per contatto dei farmaci con la sostanza veicolante (per esempio, per variazioni del pH della soluzione usata); nella fase dell'assorbimento, soprattutto nel tratto gastroenterico (alcuni antiacidi rendono impossibile l'assorbimento gastrico di taluni preparati: per esempio, il comune idrossido di alluminio ostacola l'assorbimento degli antibiotici, così come alcuni antibiotici alterano la flora batterica intestinale col risultato di modificarne il pH e le proprietà assorbenti); per tendenza competitiva di due o più farmaci a legarsi alla stessa proteina e allo stesso recettore; per interferenza con la normale attività metabolica, che può essere:

a) esaltata (come avviene con gli antiepilettici che - essendo potenti induttori enzimatici - provocano una più rapida inattivazione di molti farmaci);
b) depressa (da parte di farmaci che sono inibitori enzimatici); per modificazioni dell'escrezione renale e altri meccanismi ancora. Si può ovviare alle conseguenze negative solo tenendo presente gli aspetti chimici, farmacocinetici e farmacodinamici dei preparati usati. È buona regola pertanto evitare di assumere farmaci di propria iniziativa (tanto più se in forma di "*cocktail*"), e attenersi alle prescrizioni del medico; nel caso in cui invece le prescrizioni vengano fatte da più medici, è buona norma informarli delle terapie prescritte dagli altri specialisti.
   L'anamnesi farmacologica è fondamentale nel paziente ematologico, il quale può assumere farmaci per patologie concomitanti e al quale, oltre al trattamento antiblastico, spesso vengono somministrati altri farmaci quali antiemetici, antibiotici, antidolorifici, anti-infiammatori, tranquillanti. Le interazioni tra farmaci sono relativamente numerose e qualora si verifichino, possono influenzare sia gli effetti terapeutici dei farmaci antiblastici (aumento o diminuzione) sia la loro tossicità (aumento). La frequenza di tali interazioni è poco conosciuta: si stima variare dal 3-5%, in pazienti che assumono pochi medicinali, al 20% in pazienti che ne assumono 10-20 al giorno. Tali interazioni possono essere distinte:
c) in base al meccanismo che ne è alla base: interazioni di tipo farmacocinetico (legate all'assorbimento del farmaco, al suo legame con le proteine o alla sua distribuzione ed eliminazione) o di tipo farmacodinamico (carat-

terizzate dall'interazione farmacologica simile/opposta sullo stesso target biologico, ovvero sugli stessi siti recettoriali o sullo stesso sistema). Queste ultime, a differenza delle prime, sono prevedibili, se si conosce la farmacologia dei principi attivi coinvolti.

d) in base all'effetto prodotto: interazioni sinergiche, additive o antagoniste.

Interazioni che alterano l'assorbimento – la velocità di assorbimento o la velocità assorbita può essere alterata. Un ritardo nell'assorbimento di rado ha un'importanza clinica, a meno che siano richieste delle concentrazioni plasmatiche di picco (per esempio quando si somministra un analgesico); la riduzione della quantità assorbita, può invece comportare una riduzione dell'efficacia della terapia.

Interazioni dovute a variazione del legame con le proteine plasmatiche – la maggior parte dei farmaci è debolmente legata alle proteine plasmatiche; i siti di legame non sono specifici e un farmaco può spiazzarne un altro facendone così aumentare la quota libera che diffonde dal plasma al sito d'azione. Ciò produce un aumento significativo dell'effetto, soltanto se si tratta di un farmaco in gran parte legato (più del 90%) e non è ampiamente distribuito nei tessuti. In questi casi lo spiazzamento produce un potenziamento transitorio perché l'aumento della concentrazione del farmaco libero è associato a un aumento della velocità di eliminazione.

Interazioni con il Citocromo epatico P450 – gli isoenzimi del Citocromo epatico P450 interagiscono con numerose classi di farmaci, che possono essere substrati, induttori o inibitori dei diversi isoenzimi. Seppur esistono numerosi dati in laboratorio delle diverse interazioni, gli effetti nella pratica clinica non sono prevedibili, poiché i farmaci vengono eliminati da varie vie metaboliche e tramite l'escrezione renale. A parte i casi in cui le associazioni di farmaci sono espressamente controindicate, vengono riportate solo le interazioni riportate nella pratica clinica.

Interazioni che alterano l'escrezione renale – i farmaci ad escrezione renale vengono eliminati sia per filtrazione glomerulare sia per secrezione tubulare attiva; si può verificare competizione tra quelli che condividono meccanismi di trasporto attivo a livello del tubulo prossimale, ad esempio l'acido acetilsalicilico può aumentare la tossicità del methotrexate, ritardandone l'escrezione.

In ambito ematologico un esempio importante di interazioni tra farmaci riguarda l'imatinib, farmaco utilizzato per la cura della leucemia mieloide cronica. Di seguito alcune osservazioni di quando l'associazione di imatinib con altri farmaci ha rilevanza clinica maggiore.

Tab. 2.1 - Associazione di Imatinib con altri farmaci

Principio attivo	*Interazione con Imatinib*
Aprepitant	aumento dei livelli plasmatici di imatinib; ridurre le dosi di imatinib
Carbamazepina	diminuzione dei livelli plasmatici di imatinib; monitorare i livelli plasmatici di imatinib e se necessario aumentare le dosi fino al 50%
Desametasone	diminuzione dei livelli plasmatici di imatinib; monitorare i livelli plasmatici di imatinib e se necessario aumentare le dosi fino al 50%
Fenobarbital	diminuzione dei livelli plasmatici di imatinib monitorare i livelli plasmatici di imatinib e se necessario aumentare le dosi fino al 50%
Iperico o erba di San Giovanni	diminuzione dei livelli plasmatici di imatinib; monitorare i livelli plasmatici di imatinib e se necessario aumentare le dosi fino al 50%
Rifampicina	diminuzione dei livelli plasmatici di imatinib monitorare i livelli plasmatici di imatinib e se necessario aumentare le dosi fino al 50%
Warfarin	aumento del rischio di emorragie; utilizzare eparine a basso peso molecolare in alternativa al warfarin. In caso contrario monitorare attentamente l'INR o il tempo di protrombina

Per una precisa valutazione delle interazione farmacologiche si consiglia il volume:
Garattini, Nobili: INTERAZIONI TRA FARMACI, una valutazione della loro rilevanza clinica; Selecta medica 2010.

Inoltre può essere consultato il sito: http://www.guidausofarmaci.it

2.2.4 La tossicità organo-specifica: aspetti generali

Gli agenti chemioterapici colpiscono tutte le cellule dell'ospite, in particolare quelle dei tessuti a rapida proliferazione (midollo osseo, sistema linfatico, epitelio della mucosa orale e gastrointestinale, cute, bulbo pilifero, epitelio germinale delle gonadi e strutture embrionali).

Le tossicità più frequenti sono pertanto rappresentate dai disturbi gastrointestinali (nausea, vomito, stomatite e diarrea), dalla depressione midollare e dall'alopecia. Tra i farmaci alcuni possono avere una tossicità maggiore nei confronti

di alcuni organi rispetto ad altri. Ad esempio il cisplatino, la dacarbazina e l'adriamicina sono fortemente emetogeni; la diarrea è invece più frequente dopo la somministrazione di antimetaboliti (fluorouracile, methotrexate, irinotecan).

Ci sono inoltre tossicità organo-specifiche riportate con la somministrazione di alcuni farmaci antiblastici: la cardiotossicità (dose-cumulativa) per le antracicline, la fibrosi polmonare dopo dosi cumulative elevate di bleomicina, BCNU e gemcitabina; la nefrotossicità per cisplatino, methotrexate e mitomicina; l'epatotossicità per methotrexate; la cistite da ciclofosfamide e ifosfamide; la neuropatia periferica secondaria all'uso di alcaloidi della vinca, di cisplatino o di taxani.

In considerazione di tali tossicità, l'indicazione al trattamento chemioterapico deve essere posta dopo attenta valutazione delle condizioni generali del paziente, delle comorbidità e della tollerabilità a eventuali precedenti trattamenti chemioterapici.

Nella pratica clinica sono stati di recente introdotti farmaci a bersaglio molecolare; si tratta di molecole con azione mirata nei confronti di meccanismi patogenetici alla base della proliferazione neoplastica e rispetto ai farmaci chemioterapici convenzionali, si associano a uno spettro di tossicità peculiari. Un esempio è il bortezomib, inibitore di proteasoma, gruppo di enzimi presenti in tutte le cellule del nostro organismo, di cui controllano la funzione e la crescita.

Questa classe di molecole agisce contro i tumori in modo più selettivo rispetto alla chemioterapia convenzionale, bloccando i meccanismi con cui le cellule si riproducono, e di conseguenza determinando la morte delle cellule tumorali. Gli effetti collaterali più frequenti sono rappresentati da parestesie a mani e piedi, che tipicamente regrediscono con la conclusione del trattamento; seguono diarrea, sintomi simil-influenzali, e cefalea. Il dasatanib è invece un potente inibitore di ABL-kinasi, simile ad imatinib, ma con il vantaggio di legarsi sia alla forma attiva, sia alla forma inattiva del dominio ABL-kinasi; la conseguenza è che il dasatinib è attivo nei confronti di tutte le forme di mutazioni a carico di BCR-ABL, resistenti a imatinib *in vitro*. Gli effetti più comuni sono rappresentati dal calo dell'emoglobina, globuli bianchi e piastrine; ritenzione di liquidi, tossicità gastrointestinale (diarrea, nausea e vomito), cefalea, dolori osteoarticolari e astenia.

Il nilotinib appartiene alla medesima classe di farmaci cui appartiene l'imatinib: ha il medesimo meccanismo di azione, ma è capace di agire anche in cellule resistenti alla terapia con Imatinib. La tossicità più significativa è rappresentata da quella cardiaca, in particolare dall'allungamento del tempo QTc.

Infine, a differenza dei trattamenti chemioterapici convenzionali, la cui attività e i cui effetti collaterali sono noti da tempo, i farmaci a bersaglio molecolare sono molecole nuove, di cui se sono noti i meccanismi d'azione, grazie agli studi pre-clinici e *in vitro*, ancora poco si conoscono gli effetti collaterali, soprattutto a lungo termine.

2.2.5 Principali Linee Guida d'utilizzo di farmaci in ambito ematologico (Mieloma Multiplo, Linfoma Hodgkin e non Hodgkin, Leucemia Mieloide Acuta e Cronica)

Mieloma multiplo

Il mieloma multiplo è una patologia attualmente incurabile, tuttavia l'introduzione, soprattutto nell'ultimo decennio, di nuovi farmaci (talidomide, bortezomib e lenalidomide) ha permesso di aumentare la sopravvivenza e migliorare complessivamente la qualità di vita dei pazienti. Sono candidati a terapia sistemica tutti i pazienti affetti da mieloma sintomatico (definito dalla presenza dei cosiddetti CRAB, segni di danno d'organo, anemia, insufficienza renale, ipercalcemia, dolore osseo). La decisione terapeutica alla diagnosi si basa principalmente sull'età e sulla presenza di comorbidità.

Il paziente giovane (età < 65 anni), in assenza di comorbidità significative, è candidato alla chemioterapia ad alte dosi (Melphalan 200 mg/mq) con successiva infusione di cellule staminali autologhe. La terapia prevede una prima fase di induzione con farmaci che non interferiscano sulla successiva mobilizzazione di cellule staminali. L'utilizzo dei nuovi farmaci immunomodulatori (talidomide e lenalidomide) e inibitori del proteasoma (bortezomib) in associazione a steroide (desametasone) o a chemioterapia (doxorubicina normale o peghilata, ciclofosfamide) hanno permesso di migliorare significativamente la qualità di risposta ottenuta nella fase di induzione, con percentuali di risposta parziale superiori all'80%, e tassi di remissione completa intorno al 10-25%. Sulla base dei risultati di uno studio di fase III, l'associazione bortezomib-talidomide e desametasone (VTD) è autorizzata in 648, per la terapia di I linea nel paziente giovane. L'utilizzo di terapie di consolidamento con nuovi farmaci (associazione bortezomib-talidomide-desametasone o talidomide-desametasone) ha permesso di migliorare ulteriormente la qualità delle risposte ottenute dopo il trapianto autologo, ma il loro impatto sulla sopravvivenza globale non è ancora chiaro. Anche il ruolo della terapia di mantenimento con farmaci immunomodulatori (Talidomide e Lenalidomide) è in fase di discussione; la terapia di mantenimento aumenta l'intervallo libero da progressione, ma esistono dati discordanti sull'impatto sulla sopravvivenza globale. L'ottenimento di una remissione completa duratura è considerato il fattore chiave per il prolungamento della sopravvivenza libera da malattia.

Il paziente anziano (età>65 anni) o non candidabile alla chemioterapia ad alte dosi per comorbidità, è avviato a chemioterapia convenzionale (melphalan e prednisone, MP) in associazione a talidomide o bortezomib. Entrambe le associazioni si sono dimostrate infatti superiori allo standard MP e sono prescrivibili come terapia di I linea nel paziente anziano. L'associazione di MP con lenalidomide, si è dimostrata superiore ad MP, solo nei pazienti che ricevevano anche una terapia di mantenimento con lenalidomide e pertanto, non può ancora essere considerato una terapia di I linea standard, al di fuori di protocolli clinici. L'associazione lenalidomide-desametasone è considerata ancora sperimentale in Europa, mentre è entrata ormai ampiamente nella pratica clinica negli USA. La terapia di mante-

nimento con i nuovi farmaci ha dimostrato un vantaggio in termini di progressione libera da malattia, ma il ruolo della terapia di mantenimento è in discussione anche nel paziente anziano, per le stesse ragioni sopra esposte. L'ottenimento della risposta completa è un fattore chiave anche nel paziente anziano, dove si deve però prestare maggiormente attenzione alla compliance terapeutica e all'aggiustamento dei dosaggi in caso di tossicità.

La terapia in fase di recidiva tiene conto della durata della risposta alla terapia precedente, che può essere ripetuta se la durata della risposta è stata superiore ai 12 mesi. Nei pazienti giovani e con buon performace status, si può ripetere la chemioterapia ad alte dosi con trapianto autologo. I regimi terapeutici più utilizzati prevedono l'utilizzo di corticosteroidi in associazione ai nuovi farmaci. Sono attualmente registrati in indicazione, il bortezomib da solo, in associazione a desametasone (in 648) o in associazione a doxorubicina peghilata e la lenalidomide in associazione a desametasone.

Linfoma di Hodgkin

I linfomi in generale, Hodgkin e Non Hodgkin, sono malattie chemio e radiosensibili, quindi una buona quota di pazienti può essere curata definitivamente. Il ciclo ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina) è considerato la chemioterapia di prima linea nel LH. Negli stadi iniziali (Ia-IB-IIA) sono previsti 4 cicli seguiti da radioterapia nelle sedi coinvolte. Tale approccio permette la guarigione in più del 90% dei pazienti. Negli stadi avanzati, è prevista la somministrazione di 6-8 cicli e la radioterapia sulle localizzazioni *bulky* o sui residui di malattia attiva dopo chemioterapia, ottenendo un tasso di guarigione intorno al 70%. Sono stai valutati altri regimi di polichemioterapia più intensivi quali il ciclo BEACOPP (bleomicina, etoposide, adriamicina, ciclofosfamide, vincristina, procarbazina, prednisone) e lo Stanford V (adriamicina, vinblastina, mecloretamina, vincristina, bleomicina, etoposide, prednisone), ma il numero maggiore di risposte osservate con il ciclo BEACOPP è gravato da una tossicità maggiore. Circa il 20-25% dei pazienti affetti da LH ricade dopo terapia di I linea. La ricaduta entro i 12 mesi dalla precedente terapia è indice di prognosi sfavorevole. I pazienti con malattia particolarmente avanzata o refrattari vengono considerati, nell'ambito di protocolli clinici con trattamenti intensificati, che possono prevedere anche il trapianto autologo o allogenico di midollo.

Linfoma Non Hodgkin

L'approccio terapeutico, è molto variabile sulla base del sottotipo istologico e della stadiazione. Negli stadi iniziali (stadio I) si utilizzano cicli abbreviati di chemioterapia seguiti da radioterapia sulle aeree interessate, nel caso dei linfomi indolenti è possibile effettuare la sola radioterapia.

I linfomi aggressivi devono essere sottoposti in tempi brevi a chemioterapia, mentre le forme indolenti, possono essere mantenute in osservazione fino alla comparsa di segni e/o sintomi di progressione di malattia. La terapia di I linea prevede associazioni polichemioterapiche (alchilanti, corticosteroidi e antracicline),

lo schema più comunemente utilizzato è il tipo CHOP (ciclofosfamide, vincristina, adriamicina, prednisone), mentre la variante CVP (ciclofosfamide, vincristina, prednisone), può essere utilizzata nel paziente anziano con comorbidità o nelle forme indolenti. L'introduzione dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 (rituximab), ha migliorato significativamente l'outcome dei pazienti affetti da NHL. Il rituximab si è dimostrato efficace in monoterapia e in associazione a regimi polichemioterapici. Quindi attualmente nella maggior parte dei linfomi a cellule B la priam linea terapeutica prevede l'associazione chemioimmunoterapica, solitamente somministrata per 6-8 cicli ogni 21-28 giorni. Le risposte complessive con questo tipo di trattamento si aggirano sull'80-90% dei casi. La metà circa dei pazienti si può considerare guarito dopo terapia di prima linea, mentre i rimanenti ricadono in un intervallo mediano di 1-3 anni. In caso di ricaduta si possono utilizzare regimi polichemioterapici a base di citosina-arabinoside (Ara-C), cisplatino (DHAP) che possono indurre una nuova remissione, che tende ad essere di minore durata con l'aumentare delle recidive. I pazienti di età <65 anni in prima recidiva, sono candidabili a chemioterapia ad alte dosi con trapianto autologo. Dopo ricaduta da trapianto autologo, si può considerare il trapianto di cellule staminali allogeniche da donatore HLA identico. Sono in valutazione nelle ricadute gli anticorpi monoclonali radioimmunoconiugati.

I linfomi altamente aggressivi (linfoma linfoblastico e linfoma di Burkitt) richiedono un approccio chemioterapico sequenziale simile a quello utilizzato nelle leucemie linfoblastiche acute e spesso può includere il trapianto autologo o allogenico. Questi trattamenti sono ad elevato rischio di lisi tumorale e vengono pertanto effettuati in regime di ricovero e visto l'elevato rischi di disseminazione a livello del SNC, è associata chemioterapia intratecale.

Leucemia mieloide acuta

La terapia iniziale ha lo scopo di ottenere la remissione completa e viene definita terapia di induzione. In genere sono previsti trattamenti chemioterapici che associano citosina-arabinoside (Ara-C) e antracicline. Con la terapia di induzione si può ottenere fino ad un 80% di remissioni complete nei pazienti di età < 60 anni. Sono previste successivamente le fasi di consolidamento e di mantenimento, che in genere prevedono gli stessi farmaci, in associazione ad altri quali epidofilotossine, mitoxantrone e fludarabina. Il trattamento della leucemia promielocitica prevede invece l'associazione di antracicline con un farmaco ad azione differenziante, derivato della vitamina A, l'acido all-trans-retinoico. I pazienti ad elevato rischio di ricaduta o con risposta sub-ottimale o di breve durata, devono essere avviati a chemioterapia ad alte dosi con supporto di cellule staminali autologhe o allogeniche. Sono stati recentemente introdotti nel trattamento della malattia ricaduta o refrattaria, nuovi farmaci con azione diretta contro meccanismi molecolari: inibitori delle farnesil-transferasi (bloccano la farnesilazione), inibitori di FLT-3, inibitori delle tirosin-chinasi e dell'istone deacetilasi e gli agenti demetilanti.

Leucemia mieloide cronica

La terapia della LMC è stata rivoluzionata dall'imatinib, farmaco disegnato per bloccare specificamente l'attività tirosin chinasica della proteina di fusione bcr-abl. E' questo il primo esempio di terapia "mirata" alla lesione specifica di una neoplasia. L'imatinib rappresenta attualmente la terapia di I linea nella LMC: la percentuale di riposte citogenetiche arriva fino all'85% e tali risposte si mantengono anche a distanza di tempo. Il 10-15% dei pazienti trattati alla diagnosi con imatinib può essere resistente alla terapia, la resistenza può presentarsi ab initio o si può acquisire dopo terapia. In tal caso, gli attuali approcci prevedono un iniziale tentativo di aumento del dosaggio di imatinib e successivamente i pazienti possono essere sottoposti a terapie convenzionali, quali interferone-g, idrossiurea, Ara-C, fino ad arrivare al trapianto allogenico di midollo. Sono entrati recentemente in uso nuovi inibitori della proteina di fusione bcr-abl, indicati nei casi resistenti all'imatinib: tra questi si segnala il dasatinib ed è in fase di sperimentazione il nilotini. Le attuali linee guida suggeriscono una variazione terapeutica, laddove non si ottenga una risposta ematologica dopo 3 mesi di trattamento con imatinib.

Bibliografia

Yerushalmi R., Hayes M.M., Gelmon KA et al. Breast carcinoma—rare types: review of the literature. Ann Oncol 2009; 20: 1763-1770.

Gazdar AF. Personalized medicine and inhibition of EGFR signalling in lung cancer. NEJM 2009; 361:958-967.

Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature 2007; 448:561-566.

Sargent DJ; Marsoni S, Monges G et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. JCO 2010; 28:3219-3226.

Gion M, Trevisol C, Pregno S et al. Guida all'uso clinico dei biomarcatori in oncologia 2010- Biomedia, Milano 2010.

Bonadonna G., Robustelli Della Cuna G., Valagussa P. Medicina oncologica. Masson, 2007.

Linee guida dell' Oncologia Medica 2010. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). www.aiom.it

CAPITOLO 3 - GLI INDICATORI DI ESITO E DI PROCESSO DEL PROGETTO

3. Indicatori

3.1 Introduzione agli indicatori in sanità

Un indicatore fornisce una rappresentazione sintetica e/o una misura di un fenomeno che si intende analizzare e non ha valore in sé e per sé, ma ha valore sia in relazione alla finalità per cui è calcolato sia considerando che diversi indicatori possono fornire una differente misura dello stesso fenomeno.

La disciplina economico-aziendale, applicata nello specifico all'ambito sanitario, propone un processo logico di individuazione degli indicatori rilevanti. Tale processo trae spunto dal principio di unitarietà dell'Azienda e del suo obiettivo di economicità (equilibrio complessivo tra risorse ed obiettivi), che richiede come condizioni necessarie (anche se non sufficienti) l'efficienza (massimizzazione della produzione per dati fattori produttivi) e l'efficacia (massimizzazione della risposta al bisogno per dati servizi erogati). Il processo logico parte quindi dagli obiettivi generali e prioritari per l'Azienda Sanitaria, passa attraverso l'individuazione sia delle aree critiche rilevanti da governare sia degli attori responsabili (chi e come con i propri comportamenti influenza i fenomeni) ed arriva ad identificare le Unità Operative che partecipano al raggiungimento dei risultati.

Affinché siano un reale strumento di programmazione, analisi e controllo, a maggior ragione in realtà complesse come quella delle Aziende Sanitarie, gli indicatori devono essere:

1) collegati agli obiettivi prioritari ed alle aree critiche individuate;
2) rilevanti rispetto al fenomeno oggetto di misurazione;
3) condivisi dagli attori responsabili;
4) standardizzabili o riproducibili (non sensibili alle caratteristiche del rilevatore);
5) accessibili e tempestivi (la raccolta dei dati necessari per la misurazione non è complessa e troppo costosa e la tempistica nella disponibilità dei dati è tale da poter utilizzare gli indicatori come strumento di verifica e controllo);
6) comprensibili (l'ambiguità nell'interpretazione dei risultati deve essere minima).

La tassonomia degli indicatori può essere costruita considerando le loro caratteristiche intrinseche (indicatori nominali o descrittivi; indicatori ordinali, ovvero rilevazioni legate alla percezione di un fenomeno / a valutazioni non numeriche;

indicatori cardinali o metrici, ovvero valori numerici; indici, ovvero rapporti tra valori numerici) ed estrinseche, rappresentate in assenza dall'oggetto della misurazione, che può essere rappresentato dalle risorse disponibili (o input), dall'efficienza (processo produttivo e relazione tra prestazioni erogate e risorse disponibili), dall'efficacia (esito e relazione tra esito e prestazioni erogate) e dalla qualità del processo assistenziale (es. qualità percepita dai pazienti) e delle sue caratteristiche permanenti (struttura assistenziale) (es. presenza o mancanza di forme di certificazione della qualità).

3.2 Controllo di gestione di un ospedale e relativi indicatori

Il controllo di gestione (o controllo direzionale) nelle Aziende Sanitarie in genere e negli ospedali più nello specifico (Aziende Ospedaliere e presidi a gestione diretta di Aziende Sanitarie Locali) risponde, insieme alla programmazione, all'esigenza aziendale di raggiungere gli obiettivi di efficienza ed efficacia, in coerenza con gli obiettivi generali aziendali, mediante l'uso di indicatori. Un elenco avanzato degli indicatori attivati in ambito ospedaliero è stato redatto nel 2007 nel documento conclusivo del Progetto Mattoni (Mattone 04 "Ospedale di riferimento"). Tale documento suggerisce un set di 54 indicatori riferiti a 9 aree specifiche: attività, ovvero prestazioni; esito; area economica; governo clinico; struttura; *health technology assessment*; rapporti con i portatori di interesse; integrazione; sistemi informativi.

I sistemi di controllo di gestione utilizzano un set di indicatori decisamente più limitato rispetto a quelli suggeriti nei documenti precedentemente citati, ed orientati alla verifica del raggiungimento di obiettivi aziendali, specificati nelle schede di budget, negoziati con i responsabili di unità operativa complessa. Tali obiettivi sono spesso focalizzati sul controllo dei costi riferiti agli input (rispetto di obiettivi di incremento dei costi per fattore produttivo), sull'incremento del volume di prestazioni tariffate (aumento dei ricoveri, cui è associato un aumento dei ricavi per prestazioni tariffate), di efficienza nell'utilizzo delle risorse (aumento dei volumi a parità di risorse, ovvero riduzione dei costi medi di produzione, ad esempio del costo medio per punto DRG, ovvero costo rapportato all'attività erogata pesata sulla complessità assistenziale misurata dal peso implicito nella tariffa DRG).

Si tratta comunque di obiettivi / indicatori limitati rispetto alla missione più generale di un'Azienda Sanitaria che è quella di raggiungere non solo condizioni sia di efficacia sia di efficienza, ovvero di risposta sostenibile ai bisogni di salute.

3.3 Gli indicatori utilizzati nel Progetto

Il Progetto "Il Farmacista di Dipartimento quale strumento per la prevenzione degli errori in terapia e l'implementazione delle politiche di Governo clinico in ambito oncologico" prevede, per la valutazione dei risultati, la definizione e il monitoraggio di specifici indicatori di processo (e costo unitario) e di esito (e di qualità del processo). Di seguito si illustra nel dettaglio le motivazioni che hanno portato all'identificazione di detti indicatori.

3.3.1 Indicatori di efficienza (processo e costo unitario)

Considerando quanto specificato nel paragrafo 3.1 rispetto alla coerenza tra indicatori e obiettivo atteso del progetto, rappresentato dalla valutazione di impatto dell'introduzione del Farmacista di Dipartimento in ambito oncologico, è stato predisposto un set di indicatori di efficienza che presentassero le caratteristiche sopra indicate: rilevanza, condivisione, standardizzabilità o riproducibilità, accessibilità (almeno in linea di principio), tempestività e comprensibilità.

Sotto il profilo della valutazione di processo, sono state tracciate le seguenti aree di criticità e rilevati i seguenti indicatori:

- utilizzo appropriato del Registro AIFA-Onco (area critica di processo), valutato come:
  - numero di prescrizioni inserite nel Registro sul numero di prescrizioni complessive per medicinali nel Registro, con valutazione del numero di pazienti registrati, numero di richieste eseguite dal medico o dal farmacista e, soprattutto, numero di rivalutazioni (indicatore di utilizzo effettivo del Registro);
  - schede chiuse sul totale delle schede: indicatore della capacità del sistema di rilevare, a seguito della rivalutazione, la non rispondenza alla terapia da parte del paziente;
  - schede "rimborsate" (secondo le diverse modalità di applicazione di accordi di *Risk Sharing* o *Payment For Perfomance*) sul totale delle schede chiuse: indicatore della capacità del sistema di recuperare i "crediti" nei confronti delle imprese;

  Ovviamente più le realtà tracciate sono avanzate nell'utilizzo dei Registri, maggiore è la rilevanza del secondo e terzo indicatore, in quanto in tali realtà ci si aspetta che il primo indicatore sia pari al 100%.
- monitoraggio delle prescrizioni *off label* dei medicinali (area critica di processo), che, come noto, sono molto frequenti in campo oncologico, e possono essere richieste se esistono evidenze cliniche di Fase II e sono rimborsate se incluse nelle liste AIFA definite ai sensi della Legge n. 648/96 (cfr par. 4.1). Tale monitoraggio è stato rilevato attraverso l'indicatore:
  - numero di prescrizioni di medicinali *off label* approvate dall'apposito organismo aziendale sul numero complessivo di prescrizioni di medicinali *off label* rilevate;
- gestione delle scorte di reparto (area critica di processo). L'elevata giacenza di medicinali produce inefficienze, trattandosi di capitale immobilizzato: maggiore è il tasso di rotazione delle giacenze, minore sarà il rischio collegato all'immobilizzazione del capitale. Si tratta di un indicatore importante in termini generali, anche se in campo oncologico il frequente allestimento diretto e centralizzato degli antiblastici ad uso iniettabile e, in alcuni casi, la dispensazione su richiesta nominativa e motivata dei me-

dicinali antiblastici orali ad alto costo, rende meno problematica la gestione delle scorte di reparto. Peraltro, l'attenzione alla gestione delle scorte di reparto può indurre l'attivazione o il miglioramento d'uso di altri strumenti di gestione (quale, ad esempio, il Prontuario di Reparto o le valutazioni delle giacenze e l'applicazione ad esse di analisi di priorità – tipo ABC). La gestione delle scorte di reparto è stata misurata dal

- valore totale in Euro dei medicinali nell'armadio di reparto nel periodo di controllo sul valore totale in Euro dei medicinali nell'armadio di reparto nello stesso periodo dell'anno precedente.

3.3.2 Indicatori di esito e di qualità del processo

Un secondo set di indicatori ha riguardato specificamente l'esito, ovvero la capacità di risposta al bisogno di salute dei pazienti, e la qualità di processo, ovvero il grado di soddisfazione percepito dei professionisti e dei pazienti.

- La valutazione di esito ha riguardato essenzialmente l'area critica della sicurezza del medicinale, letta in termini di:
  - riduzione delle riospedalizzazioni per reazioni avverse da medicinali, misurata attraverso l'indicatore
    - pazienti riospedalizzati ad una settimana dalla dimissione a causa di eventi avversi o reazioni avverse da medicinali / pazienti dimessi;
  - migliore gestione del sistema di sorveglianza con riferimento, in particolare, agli errori evitati (*near miss*) - ovvero agli errori riconosciuti in tempo (per es. ricetta non leggibile, dosaggio errato, diagnosi assente o non completa, etc) - prima che gli stessi possano provocare eventuali danni al paziente, misurato dall'indicatore
    - *near miss* registrati nel periodo di controllo / *near miss* registrati nello stesso periodo dell'anno precedente.

La qualità di processo è stata indagata mediante questionari sintetici di percezione della soddisfazione degli operatori sanitari (clinici e infermieri) e dei pazienti rispetto all'introduzione della figura del Farmacista di Dipartimento. In particolare, l'interazione tra farmacista e paziente (e la conseguente somministrazione del questionario) è stata valutata in relazione all'intensità di partecipazione del farmacista al giro di visite con il medico ed all'attività di *counseling* in sede di consegna della ricetta alla dimissione del paziente. Gli indicatori utilizzati sono, rispettivamente:

- operatori sanitari soddisfatti / operatori sanitari intervistati
- pazienti soddisfatti / pazienti intervistati

La Tabella 3.I sintetizza gli indicatori utilizzati nel Progetto/Programma

Tab. 3.1 - Indicatori utilizzati nel Progetto/Programma

	Tipologia di indicatore	Area Critica	Indicatore
INDICATORI DI EFFICIENZA / PROCESSO	Processo	Uso Registro AIFA Onco	Prescrizione di farmaci di cui al Registro Onco AIFA inserite nel registro **/** Prescrizioni di farmaci, di cui al Registro Onco AIFA Onco complessive Schede chiuse **/** Totale schede inserite Schede rimborsate **/** Totale schede chiuse
		Monitoraggio prescrizioni off label	Prescrizioni di farmaci *off label* approvate dall'apposito organismo aziendale **/** Numero totale di prescrizioni di farmaci off label rilevate
	Efficienza	Gestione scorte farmaci nell'armadio di reparto	Valore totale in Euro dei farmaci nell'armadio di reparto nel periodo di controllo **/** Valore totale in Euro dei farmaci nell'armadio di reparto stesso periodo anno precedente
		Controllo dei costi	Costo per punto DRG nel periodo di controllo **/** Costo per punto DRG nell'anno precedente (variazione % e scostamento tra UO con/senza farmacista di reparto
INDICATORI DI ESITO (SICUREZZA)	Sicurezza del trattamento farmacologico	Riospedalizzazione per eventi avversi da farmaci	Pazienti riospedalizzati ad una settimana dalla dimissione a causa di eventi avversi o reazioni avverse da medicinali **/** Pazienti dimessi
		Errori evitati	Near miss registrati nel periodo di controllo **/** Near miss registrati nello stesso periodo anno precedente
INDICATORI DI QUALITA'	Qualità percepita del servizio	Gradimento da parte degli operatori sanitari	Operatori sanitari soddisfatti **/** Operatori sanitari intervistati
		Gradimento da parte dei pazienti sul servizio offerto	Pazienti soddisfatti **/** Pazienti intervistati

Bibliografia

Gianfranco Vignati, Manuale di Logistica, Hoepli (2002)

PARTE SECONDA

CAPITOLO 4 - LA PRESCRIZIONE

4. Prescrizione

4.1 Il problema della gestione delle prescrizioni off label in Oncologia

Per uso *off label* di un medicinale si intende un utilizzo al di fuori delle condizioni previste da scheda tecnica per dose, età, via di somministrazione, indicazioni o controindicazioni.

In Italia, l'uso del farmaco *off label* è regolamentato da una serie di norme, che nel tempo si sono susseguite per meglio definirne il contesto.

In linea generale, i requisiti per intraprendere un trattamento con un farmaco *off label* sono riportate in maniera sinottica in Tabella 4.I, da cui si evidenzia come, al di là delle peculiarità di ogni singolo percorso, esista una matrice comune per definire la legittimità di un uso al di fuori delle indicazioni registrate.

Tab. 4.1 - Requisiti per gli usi speciali di farmaci a seconda del riferimento legislativo

Requisito	L n. 94/98 Legge "Di Bella"	L n. 648/96	DM 11/2/97 Importazione Medicinali	DM 8/5/2003 "Uso compassionevole"
Mancanza di valida alternativa terapeutica	Si	Si	Si	Si
Consenso informato del paziente	Si	Si	Si	Si
Documentazione scientifica a supporto	Pubblicazioni accreditate in campo internazionale	Risultati di studi di fase II	Regolarmente registrato nel Paese di vendita	Studi di fase III, o, in casi particolari, studi di fase II
Assunzione di responsabilità del medico	Si	Non esplicato	Si	Si
Trasmissione dati di monitoraggio	-	Al Ministero e alla Regione	-	Notifica all'AIFA

In aggiunta a quanto riportato in Tabella 4.I, la Legge Finanziaria del 2007 ha specificato che la Legge n. 94/98 non si applica ad utilizzi che assumano un carattere diffuso e sistematico, ma solo a singoli pazienti.

In seguito a ciò, ogni Regione ha definito un percorso per la valutazione e la validazione degli usi *off label* nell'ambito delle strutture ospedaliere, applicabili solo nei contesti nei quali tali usi sono stati valutati ed approvati.

L'oncologia è uno degli ambiti terapeutici nei quali più frequente è l'uso di medicinali al di fuori delle indicazioni registrate.

Alcune delle motivazioni possono essere addotte a:

a) un rapido turnover delle indicazioni e linee guida nazionali ed internazionali, che sono in aggiornamento;
b) farmaci che per la registrazione seguono una via preferenziale, denominata *fast track*, e quindi con dati a disposizione ancora carenti;
c) necessità di avere disponibili le terapie non appena dimostrata la reale efficacia, quindi anche prima della commercializzazione;
d) necessità di definire idonee modalità di allestimento.

Operativamente il farmacista rappresenta il professionista sanitario di riferimento per l'oncologo su specifiche problematiche: applicazioni della legislazione farmaceutica; supporto nella ricerca della letteratura scientifica; all'allestimento di medicinali; interazione tra farmaci, etc..

4.2: Esempi pratici di gestione delle prescrizioni off label in oncologia

Si riportano due esempi reali di utilizzo al di fuori delle indicazioni registrate, evidenziandone i percorsi e il ruolo del farmacista nel processo prescrittivo.

Caso n. 1: Paziente femmina di 76 anni con diagnosi di mastocitosi sistemica dopo biopsia midollare. Il medico effettua un tentativo terapeutico con antistaminici ad alte dosi senza alcun beneficio, con evoluzione del quadro ematologico in leucemia mastocitica. Da una recente mielocentesi si ottiene diagnosi di leucemia a mastcellule. Per questa patologia non esiste alcun trattamento chemioterapico disponibile e lo standard è costituito dalla *best supporting practice*. Il clinico, analizzando la letteratura disponibile con il supporto del farmacista, ritiene di voler provare la terapia con imatinib, al momento della richiesta non registrato in Italia per questa patologia. La letteratura disponibile evidenzia la presenza di uno studio di fase II e di alcuni altri piccoli studi. Il medicinale risulta registrato negli USA per la mastocitosi sistemica aggressiva. Il farmacista suggerisce al clinico di percorrere la strada della richiesta gratuita alla ditta per uso compassionevole secondo DM 8/5/2003. La ditta produttrice conferma la sua disponibilità alla fornitura gratuita. Il medico con il supporto del farmacista stende un protocollo d'uso che prevede la raccolta di dati di esito secondo la logica di uno studio osservazionale e sottopone tutta la documentazione al Comitato Etico locale. Quest'ultimo approva l'uso e il medicinale viene ricevuto dal servizio di farmacia e somministrato alla paziente, previa sottoscrizione del consenso informato.

Caso n. 2: Paziente femmina di 21 anni, con ricca cellularità a livello di cornea occhio sinistro, con componente melanocitaria e pregressa asportazione di lesione pigmentata congiuntivale occhio sinstro. A seguito di un referto bioptico, indicante melanoma oculare, il clinico ritiene necessario iniziare trattamento topico con mitomicina C collirio 0.04%. Trattandosi di un prodotto non disponibile sul mercato, si segue la strada della richiesta *off label* per singolo paziente. Il medico ricerca, con il supporto del farmacista, la letteratura a supporto dell'uso *off label*, corredata dalla relazione clinica. Il farmacista stila un profilo del caso con una sinossi delle evidenze disponibili (vari case series e uno studio clinico randomizzato per un totale di 233 pazienti), il profilo del medicinale, del paziente e della patologia, nonché uno schema dei costi. Contemporanea-

mente, si assicura della possibilità di allestire il preparato in farmacia, secondo le Norme di Buona Pratica Clinica.
Acquisita tutta la documentazione necessaria, ivi incluso il consenso informato e dopo aver ottenuto l'autorizzazione da parte della struttura competente in materia a livello locale (nel caso specifico, Direzione Sanitaria, commissione *ad hoc*), la farmacia allestisce il preparato, che viene consegnato al paziente.
Ad intervalli regolari il farmacista ottiene dal clinico una relazione sul *follow up* della terapia.

4.3 La gestione degli errori di prescrizione in Oncologia

Le terapie oncologiche sono ad alto rischio di errori medici a causa della notevole tossicità e del basso indice terapeutico. Sebbene gli errori possano verificarsi in tutto il percorso del medicinale la prescrizione e la somministrazione rappresentano i passaggi di maggiore criticità.

Gli errori riscontrabili durante la prescrizione di medicinali oncologici riguardano l'appropriatezza terapeutica, il dosaggio, la valutazione dei dati e/o dei valori di laboratorio del paziente, la presenza di acronimi, etc. Uno degli approcci più moderni alla gestione di questa problematica trova un importante alleato nell'informatizzazione per mezzo di programmi dedicati, costruiti per gestire i cicli antiblastici, dalla prescrizione alla somministrazione al letto del paziente, passando dalla validazione e dall'allestimento da parte del farmacista ospedaliero.

La possibilità di inserire i dati completi dei pazienti (anagrafica, BSI, peso, analisi di laboratorio, etc.) e la possibilità di inserire principi attivi antiblastici, medicazioni ancillari, schemi terapeutici e posologici, definendo anche protocolli terapeutici condivisi sede-specifici, permette ai programmi di interfacciare le informazioni, calcolando in modo automatico la dose corretta di medicinale per lo specifico paziente. Tale percorso comporta un vantaggio sia clinico sia economico (riduzione degli sprechi), oltre a migliorare la metodica di lavoro, la comunicazione e i tempi di attesa.

In presenza o assenza d'informatizzazione, il farmacista ha il compito importantissimo di verificare, per ogni preparazione, la correttezza dei dati inseriti e dei dosaggi, l'appropriatezza della terapia, la rilevazione di interazioni farmacologiche e la valutazione della co-morbilità del paziente trattato.

L'attività del farmacista non si esaurisce con la recezione della prescrizione, la conferma previa valutazione e il corretto allestimento della preparazione, ma continua con la consegna dei cicli ai reparti in modo che non ci siano errori al momento della somministrazione al letto del paziente.

Questo obiettivo si ottiene attivando schede-paziente univoche, etichette personalizzate, preparazione di un ciclo per volta, consegna del ciclo del singolo paziente in contenitori dedicati e personalizzati che non permettano confusione con preparazioni di pazienti diversi.

Il "*quid pluris*" per ottimizzare tale percorso si ottiene con la stampa di schede di preparazione ed etichette adesive per le singole preparazioni dotate di

codice a barre paziente-specifico. In questo modo la codifica del ciclo di terapia per singolo paziente, lo accompagna in ogni fase: dall'allestimento all'identificazione del contenitore di trasporto lungo il percorso Unità Farmaci Antiblastici (UFA) - Reparto/*Day Hospital,* fino all'identificazione del paziente e della relativa scheda prima della somministrazione.

E' chiaro quindi come l'informatizzazione abbatta sensibilmente la possibilità di errore negli *step* critici della gestione delle terapie oncologiche. E' auspicabile avvalersi di questi strumenti o, dove non possibile, creare procedure standardizzate e processi di verifica per garantire la correttezza e la rintracciabilità delle varie tappe e l'assenza di errore.

4.4 Monitoraggio AIFA dei farmaci oncologici

Il Registro AIFA-Onco può essere visto come uno strumento poliedrico, dal quale ricavare molto più che la sola condizione all'accesso e all'utilizzo di medicinali innovativi per pazienti affetti da determinata patologia tumorale. Possiamo considerarlo, infatti, come strumento per fare vera e propria ricerca.

Dai dati inseriti si può valutare, per esempio, "l'*efficacy*" di un determinato farmaco andando a verificare quanti pazienti hanno proseguito un trattamento, e quanti l'hanno interrotto con le relative motivazioni. In questo modo è possibile creare una banca dati che permetta, mettendo insieme le schede di tutti i pazienti registrati presso le varie strutture, di analizzare quando un trattamento è stato iniziato, quanto medicinale è stato somministrato e, una volta chiusa la scheda paziente, quando e perchè il paziente ha interrotto la terapia con il medicinale innovativo; questo porta di fatto alla formazione di una rete nazionale per l'appropriatezza prescrittiva e per la valutazione di esito nella pratica clinica.

Le schede di monitoraggio AIFA-Onco, come quelle dei Registri AIFA di tutti gli altri medicinali, contengono, inoltre, una sezione dedicata agli eventi avversi verificatisi durante la terapia con un determinato medicinale. Anche in questo caso, possiamo sfruttare questo strumento per estrarre preziosi dati di farmacovigilanza (soprattutto nel caso di medicinali utilizzati per particolari patologie oncologiche e per i quali i dati post marketing di efficacia e sicurezza sono limitati).

Dal punto di vista della Autorità regolatoria, i dati dei Registri AIFA-Onco permettono un'attenta valutazione dell'impatto economico dei farmaci innovativi sul SSN, ponendosi come strumento di implementazione delle procedure di HTA (*Health Technology Assessment*), e garantendo la convivenza tra innovazione e sostenibilità economica, attraverso l'attuazione dei seguenti criteri di rimborsabilità condizionata, la cui gestione è sempre più integrata nel sito di monitoraggio AIFA-Onco:

- *"Risk Sharing"* (sconto sul prezzo del medicinale per i pazienti non *responder* alla prima rivalutazione);
- *"Cost Sharing*" (sconto sul prezzo per i primi cicli di tutti i pazienti trattati con un determinato farmaco);

- *"Payment by Result"* (rimborso totale dei primi cicli di terapia per i pazienti non responder alla prima rivalutazione).

Risulta legittimo da parte delle aziende farmaceutiche richiedere l'accesso all'innovazione, ma altrettanto legittimo è il principio dell'AIFA di mettere a carico del SSN il medicinale innovativo soltanto se efficace, non essendo più possibile sostenere un elevatissimo onere economico.

In pratica, l'inserimento dei dati nel Registro AIFA-Onco è effettuato via web dal medico dell'unità operativa e dal farmacista ospedaliero. Una volta che il medico registra il paziente e la scheda di diagnosi (specifica per ogni medicinale), il sistema risponde circa l'appropriatezza della terapia. Se c'è appropriatezza il medico può richiedere, sempre attraverso la piattaforma informatizzata, il medicinale. La richiesta è quindi notificata via e-mail alla farmacia ospedaliera che procede alla verifica dei dati inseriti, alla fornitura del medicinale e alla compilazione della scheda di dispensazione.

Periodicamente il sistema richiede al clinico l'inserimento di dati per la rivalutazione del paziente ed eventuali rilevazioni di tossicità, senza i quali non permette ulteriori "prescrizioni" per quel paziente.

Il Registro AIFA-Onco deve, quindi, essere inquadrato come strumento di lavoro condiviso tra le diverse figure professionali per il monitoraggio nazionale del consumo dei medicinali oncologici innovativi, con il fine di garantire il corretto utilizzo degli stessi e favorire la miglior cura possibile per i pazienti ma senza scordare la sostenibilità economica da parte del SSN. Resta ancora sospeso uno degli aspetti principali, ovvero l'accessibilità al database da parte dei medici e dei farmacisti.

Il valore aggiunto, infatti, del Registro come sistema di valutazione di efficacia potrà avvenire solamente quando i dati inseriti potranno essere analizzati da tutti gli attori del sistema ed in particolare da chi ha inserito questi dati.

4.5 Appropriatezza d'utilizzo delle Fonti Primarie, Secondarie e Terziare nella stesura di un report dedicato al reparto

Un report è l'insieme delle tabelle che riportano consumi e/o spesa per farmaci, espressi attraverso indicatori di consumo e spesa: può essere di primo o di secondo livello.

Il report di primo livello descrive il profilo generale quali-quantitativo del consumo e dei costi per farmaci in ospedale, mentre quello di secondo livello descrive l'epidemiologia dei consumi e dei costi ospedalieri riguardanti le schede di dimissione ospedaliera, rappresentative di farmaci e percorsi assistenziali di aree terapeutiche clinicamente rilevanti.

Per la stesura di report dedicati al reparto è necessario utilizzare in modo appropriato le fonti primarie, secondarie e terziarie. Le fonti primarie comprendono studi e *case report* pubblicati sulle riviste biomediche e forniscono informazioni dettagliate su metodologia e risultati. Le fonti secondarie sono bollettini indipen-

denti, linee guida, banche dati mentre quelle terziarie sono costituite da libri di testo di medicina e farmacologia, manuali di terapia, formulari terapeutici etc..

Attualmente internet viene utilizzato come fonte principale d'informazione, tuttavia in questo caso, bisogna essere molti attenti a come effettuare la ricerca delle fonti: l'uso di un generico motore di ricerca, anche tra quelli più aggiornati e consultati, produce velocemente dei risultati ma senza garanzia di qualità. Alcune informazioni, infatti, possono essere influenzate da interessi commerciali non dichiarati esplicitamente. Per questo è opportuno avvalersi di siti web, la cui validità ed indipendenza siano riconosciuti a livello scientifico.

Si riportano qui di seguito alcuni siti che possono essere considerati un valido contributo per la stesura di un report dedicato al reparto:

- *Cochrane Library* (www.nicsl.com.au/cochrane/index)
- *Embase* (www.embase.com)
- *Web of Science* (http://apps.isiknowledge.com)
- *National Prescribing Centre* (http://www.npci.org.uk/reception/reception.php).
- *Up-to-date* (http://www.uptodate.com/index)
- *Micromedex* (http://www.micromedex.com/index.html).
- *PubMed* (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/)
- *Statement CONSORT* (http://www.consort-statement.org).
- *HTA Database (*http://www.crd.york.ac.uk)
- *SMC NHS* (http://www.scottishmedicines.org.uk)
- *Current Controlled Trials* (http://controlled-trials.com)
- *Food and Drug Administration* (www.fda.gov*)*
- *European Medicines Agency* (http://www.ema.europa.eu)

Trovare le fonti è facilitato dall'accesso gratuito di molti database internazionali ma la cosa più importante è la valutazione delle informazioni in relazione agli studi riportati. Sono, quindi, da non dimenticare quindi due aspetti fondamentali:

- la validità scientifica ovvero la capacità dello studio di evidenziare l'effetto del trattamento. Da controllare sono la plausibilità scientifica degli obiettivi, il tipo di *end-points* scelti che devono essere hard (per es. la mortalità) e non soft (per es. riduzione della pressione arteriosa in uno studio che vuole valutare la mortalità cardiovascolare), il *blinding* dei trattamenti e la randomizzazione, la *compliance* e l'aderenza al trattamento da parte dei soggetti partecipanti, lo schema del trattamento e *follow-up*, la stima del campione numerico dei soggetti in studio in relazione all'incidenza della patologia o all'entità dell'effetto desiderato;
- la validità generalizzata ovvero l'applicabilità delle conclusioni alla popolazione reale dei soggetti interessati al trattamento, al di fuori dalle condizioni sperimentali;

Per questo devono essere valutati i criteri di inclusione ed esclusione, gli eventi avversi e gli end-points.

4.6 Gestione delle Linee Guida nazionali nella pratica clinica

Le Linee Guida nazionali, che elaborano raccomandazioni di comportamento clinico, basate sugli studi scientifici più aggiornati, sono nate per innalzare la qualità della prestazione assistenziale, garantendone l'efficacia e l'appropriatezza.

Per ogni patologia le Linee Guida descrivono le alternative disponibili e le relative possibilità di successo, in modo che il medico possa orientarsi nella gran quantità di informazione scientifica in circolazione, il paziente abbia modo di esprimere consapevolmente le proprie preferenze e l'amministrazione possa compiere scelte razionali in rapporto agli obiettivi ed alle priorità locali.

I limiti sono legati al fatto che non sempre le Linee Guida riflettono la complessità della casistica che il medico si trova ad affrontare lontano dalla realtà dei pazienti dei trials clinici. L'implementazione delle Linee Guida segue un percorso sistematico che contempla la formazione, la condivisione e l'inserimento nella pratica clinica come parte della soluzione di un problema più ampio.

E' necessario mettere in atto strategie per aumentare l'adesione alle Linee Guida, cercando di diminuire i fattori che ne ostacolano la piena applicazione, sottolineando i benefici attesi che sono molto spesso collegati con gli obiettivi generali dell'Azienda.

Un'attenta revisione dell'utilizzo dei medicinali nel reparto ci può far conoscere quanto l'attuale pratica clinica sia più o meno lontana dalle Linee Guida che vogliamo diffondere, facilitando la scelta della metodologia di approccio.

Una strategia di diffusione interna si accompagna ad una maggiore efficacia rispetto ad una diffusione che viene imposta. Può essere utile in determinate occasioni parlare di adattamento locale delle Linee Guida, che non vuol dire modificarle, ma inserirle in un processo graduale di revisione della pratica clinica che acquisisce le raccomandazioni scientifiche, che a loro volta diventano un punto di forza per cambiare la mentalità e la cultura di fare assistenza.

Si deve tenere conto che il cambiamento, anche quando sono presenti professionisti aperti all'innovazione, può essere in conflitto nelle singole realtà con aspetti organizzativi e strutturali, per cui occorre verificare gli ostacoli e misurarne la possibilità di rimozione.

Il superamento delle barriere va portato avanti dall'interno in un contesto multi-professionale con attività educative ed interventi di tipo organizzativo e gestionale.

Per la valutazione dell'applicazione delle Linee Guida lo strumento più usato è l'audit clinico che ci aiuta nell'analisi e revisione continua della prestazione.

L'A*udit*, strumento essenziale del Governo clinico, misura e promuove in maniera ciclica il miglioramento della qualità dell'assistenza ed consente l'imple-

mentazione delle Linee Guida; successivamente permette il controllo degli *output* e degli *outcome*, in una logica di miglioramento continuo della qualità.

4.7 Potenziali supporti tecnologici ed informatici al servizio del farmacista: i pro ed i contro nella gestione di un armadio informatizzato

L'utilizzo degli armadi informatizzati richiede un adeguato processo organizzativo ed economico che nel tempo determina un beneficio sia per il paziente (accessibilità, qualità e sicurezza delle cure) sia per la struttura (ottimizzazione delle risorse ed efficienza del processo).

L'informatizzazione permette di migliorare l'accuratezza, la tempestività e la standardizzazione del processo che non deve riguardare solo la logistica, ma deve accompagnare il paziente in tutto il suo percorso di cura all'interno/esterno dell'ospedale. L'utilizzo degli armadi informatizzati, in assenza di interfaccia con i sistemi informativi ospedalieri (cartella clinica elettronica), non rende effettiva la potenziale sicurezza degli armadi ma garantisce soltanto la riduzione delle scorte/consumi di medicinali e un maggiore controllo delle scadenze. Gli armadi informatizzati permettono l'approvvigionamento tramite la generazione di punti di riordino automatici, la conservazione sicura dei prodotti e l'inventario automatico e valorizzato delle scorte presenti in reparto.

Requisiti importanti degli armadi informatizzati sono la velocità nei tempi di prelievo - che deve essere guidato da sistemi di sicurezza - l'attribuzione della corretta terapia al paziente e la gestione della dose unitaria, che dovrebbe essere fornita già pronta dalle industrie farmaceutiche.

Al momento dell'installazione degli armadi è necessaria un'adeguata formazione del personale ed è opportuno prevedere un supporto operativo da remoto e *on site* per la gestione di guasti e/o emergenze. Per assicurare nel tempo il corretto utilizzo degli armadi è opportuno sviluppare una politica interna per identificare specifiche responsabilità nella gestione e nella manutenzione.

Punti di forza nell'utilizzo degli armadi informatizzati sono:

1) Agevolazione nel controllo delle scorte, del loro utilizzo e rotazione;
2) Ottimizzazione degli spazi e delle giacenze in base ai consumi;
3) Diminuzione della spesa di reparto e controllo delle discrepanze;
4) Migliore comunicazione dei dati tra reparti e farmacia con tracciabilità di lotto/scadenza/movimentazione dei farmaci e facilità di gestione dei medicinali sottoposti a ritiro e/o scaduti;
5) Analisi accurata dei consumi reali per medicinale, reparto, o paziente;
6) Accesso limitato con password a seconda dell'operatore o per particolari medicinali a rischio; impossibilità di accesso accidentale ai medicinali da parte di personale non addetto;
7) Riduzione dei tempi di lavoro/personale per la gestione delle scorte;
8) Aumento del tempo da dedicare alla cura del paziente;

9) Standardizzazione delle procedure e aumento degli standard qualitativi.

Eventuali punti deboli degli armadi informatizzati possono essere:

1) Necessità di acquisire linguaggio comune e validazione dei processi d'interfacciamento;
2) Costi elevati per l'acquisto, manutenzione ed aggiornamento e necessità di avere supporto tecnico per assistenza in caso di guasto anche se tali costi sono ammortizzati dal risparmio generato;
3) Risorse umane dedicate al confezionamento in dose unitaria;
4) Difficoltà nella gestione di dosaggi multipli/intermedi se presenti più concentrazioni/ dosaggi dei medicinali;
5) Limite di stoccaggio per medicinali voluminosi per scarsa flessibilità spazio/confezionamento;
6) Necessità di armadi informatizzati refrigerati funzionali.

4.8 Il farmacista nella gestione delle sperimentazioni cliniche in Oncologia

Un'indagine dell'ESCP (European Society of Clinical Pharmacy) indica come, nella maggior parte dei Paesi Europei, esista un coinvolgimento operativo del farmacista nella sperimentazione clinica e, come in più della metà dei casi, venga identificato un farmacista specifico di riferimento per le attività di sperimentazione.

Il farmacista è garante del corretto svolgimento della sperimentazione, del rispetto delle GCP (Good Clinical Practise) e dei diritti del soggetto partecipante. Il ruolo è quindi complesso, delicato e di responsabilità e va svolto in ogni momento con coscienza, onestà e professionalità.

Per svolgere questo compito deve possedere conoscenze scientifiche, legislative e tecniche, adeguate al caso.

Nella sperimentazione il farmacista è coinvolto a vari livelli. Nelle farmacie ospedaliere, dove è presente un nucleo di sperimentazione clinica, rappresenta il contatto tra sperimentatore, sponsor e Comitato Etico e garantisce che i documenti sottoposti al Comitato Etico stesso siano completi, adeguati e rispondenti alle normative. Nella gestione del materiale sperimentale, il farmacista si occupa del percorso globale del medicinale oncologico, dall'arrivo nei magazzini della farmacia (dove avviene la registrazione dei lotti) all'eventuale allestimento nell'UFA. Il farmacista ospedaliero è poi coinvolto nel procurare i codici di randomizzazione, nel gestire i lotti e nel consegnare i medicinali secondo la randomizzazione indicata e, ancora, nel monitorare la corretta conduzione dello studio secondo le GCP, vigilando sempre sulla sicurezza del prodotto sperimentale e rilevando i casi di reazioni avverse.

Nella conduzione di sperimentazioni cliniche in oncologia, una delle fasi più critiche è quella della prescrizione. I protocolli clinici individuano i pazienti includibili nelle terapie secondo parametri precisi e vincolanti (per es: stadiazione malattia, precedenti terapie ricevute, età del paziente); gli stessi dosaggi dei me-

dicinali sperimentali devono essere calcolati attenendosi strettamente al protocollo, pena la mancata validazione dello studio.

Il farmacista ospedaliero ha un ruolo fondamentale nel gestire questa problematica. Infatti, grazie alla conoscenza dettagliata dello studio clinico in corso, può costruire procedure rigorose per vigilare sull'appropriatezza della prescrizione del medicinale sperimentale e sulla correttezza della concentrazione di principio attivo prescritto dal medico per il determinato paziente. Verificate queste rispondenze potrà allestire il ciclo sperimentale nell'UFA (nel caso sia una terapia infusionale) o preparare le confezioni di farmaco sperimentale da dispensare direttamente al paziente (nel caso la terapia sia orale).

Il farmacista ospedaliero deve mettere in atto procedure che permettano la registrazione e la tracciabilità di ogni allestimento o consegna di medicinali sperimentali, (registrazione lotti, registrazione pazienti su schede personalizzate, conservazione dei confezionamenti primari e secondari dei lotti sperimentali, ecc). Periodicamente il farmacista ha contatti con i *monitor* delle ditte coinvolte negli studi clinici ai quali deve render conto dello stato d'avanzamento della sperimentazione.

Un sistema altamente organizzato per la gestione dei medicinali sperimentali è quindi alla base di una buona pratica clinica e il farmacista ospedaliero, con le sue competenze, deve garantire questo attraverso tutti i mezzi a sua disposizione. Non ultimo è fondamentale che il farmacista partecipi alle riunioni periodiche di aggiornamento degli studi svolte sia nel reparto dove le sperimentazioni si svolgono, sia negli incontri organizzati dallo sponsor che vanno sotto il nome di *"investigator meeting"*.

Bibliografia

Alan M. Garber, M.D., Ph.D., and Mark B. McClellan, M.D., Ph.D.: Registry AIFA Satisfaction Guaranteed — "Payment by Results" for Biologic Agents N Engl J Med 2007; 357:1575-1577 ottobre 18, 2007.

Colicchia Antonio et al, Standard tecnici delle Farmacie Ospedaliere e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie, Il Pensiero Scientifico Editore, Roma 2007.

Manuale metodologico – Come produrre diffondere ed aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica ISS 2002

Linee guida per la pratica clinica - Alessandro Liberati; 2004 - Il Pensiero Scientifico Editore

P. De Ambrosis (AIFA),: Risk sharing e rimborso in base al risultato, innovazione e sostenibilità economica. Dialogo sui farmaci n. 5/2008

Registro farmaci oncologici sottoposti a monitoraggio – Rapporto nazionale 2007, SIFO, 2007

Sitografia

https://antineoplastici.agenziafarmaco.it/cgi-bin/index_gen (accesso del 25/02/2011)

http://www.escpweb.org (accesso dicembre 2010)

CAPITOLO 5 - L'ACQUISIZIONE

5. Acquisizione

5.1 L'utilità del Prontuario: dall'ospedale al reparto

Costruire un Prontuario per un farmacista, fin dall'antichità, significa scegliere tra i medicamenti disponibili quelli più efficaci, eliminando quelli non appropriati al fine di catalogarli per ottenere uno strumento di rapida e facile consultazione.

Questa metodologia è approdata ai giorni nostri, attraverso il concetto di Prontuario Terapeutico Ospedaliero (PTO) che è stato concepito nelle diverse realtà ospedaliere secondo la stessa filosofia di pensiero: scegliere e conseguentemente prescrivere esclusivamente i principi attivi ritenuti adeguati per il contesto clinico in cui si opera. Oggi, ad arricchire il Prontuario Ospedaliero o Prontuario Regionale ha cominciato ad affiancarsi la farmacoeconomia che, attraverso differenti tipologie di analisi, ha come finalità la razionalizzazione delle risorse.

Un Prontuario, per essere efficace, deve possedere tre caratteristiche principali:

1) permettere una rapida ed univoca identificazione dei medicinali disponibili e di quelli terapeuticamente equivalenti;
2) essere uno strumento di immediato e sicuro riferimento per programmare l'approvvigionamento dei medicinali per i reparti ospedalieri;
3) garantire l'eventuale sostituzione di una terapia in modo sicuro, tempestivo e approrpiato.

La modalità di consultazione dei Prontuari Terapeutici segue l'ordine della classificazione Anatomico Terapeutico e Chimico (ATC), secondo la quale per ogni principio attivo è possibile identificare l'organo bersaglio dell'azione farmacologica, l'effetto terapeutico preminente e la natura chimica del farmaco.

All'interno di ogni pagina del PTO dovrebbero essere presenti informazioni sintetiche ma essenziali per il medico ospedaliero, quali: le indicazioni Ministeriali per non incorrere in una prescrizione *off label*, lo schema posologico con la dose massima tollerabile per evitare il sovradosaggio, le forme farmaceutiche disponibili, il costo ad unità terapeutica e la classe di rimborsabilità.

A seconda di come lo si intende, il PTO può trasformarsi da strumento di consultazione e ausilio nella pratica clinica, a mezzo capace di influenzare la cultura sanitaria. Un adeguato PTO, corredato da specifiche linee guida può costituire l'elemento base per il controllo della spesa farmaceutica.

Il Prontuario, come si è detto, ha rappresentato uno degli strumenti maggiormente utilizzati per esplicare l'attività del farmacista nella sua storia professionale. Per questo motivo, può potenzialmente rappresentare un punto di partenza per

introdurre la professionalità del farmacista ospedaliero in maniera sistematica e continua nel reparto.

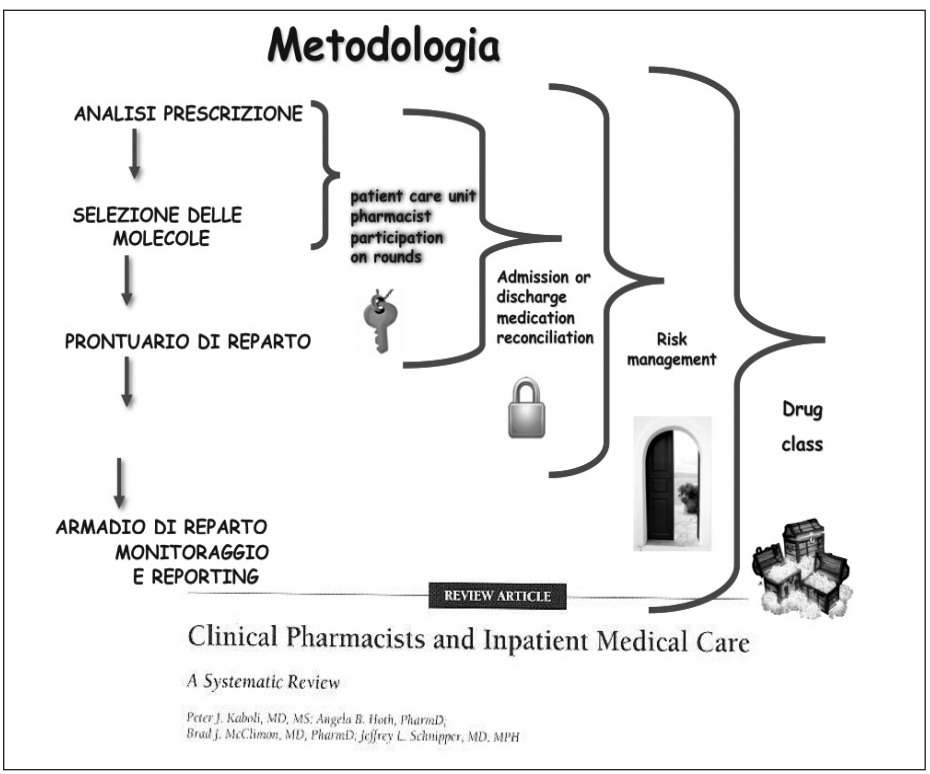
A tal proposito, la costruzione di un Prontuario condiviso con il medico e l'infermiere rappresenta il primo passaggio fondamentale di avvicinamento al reparto. Gli stessi obiettivi di razionalizzazione delle risorse ed appropriatezza terapeutica possono essere perseguiti con maggiore efficacia selezionando le molecole realmente rispondenti ad un'esigenza clinica del medico.

Nella figura 5.1 è rappresentato lo schema di una possibile metodologia, distinta in fasi successive, del percorso che permette al farmacista di arrivare ad esplicare alcune delle attività professionali che costituiscono la *"pharmaceutical care"*.

Dopo aver condotto un'analisi retrospettiva delle prescrizioni farmaceutiche del reparto ed aver determinato una lista di priorità sulla base dei consumi e del *modus operandi* del clinico, il farmacista unitamente al medico, dovrà selezionare le molecole, rendendo esplicite le motivazioni che hanno portato ad una scelta.

Le modalità di selezione possono avere differenti approcci a seconda della classe farmacologica; per esempio, per quanto concerne gli antibiotici occorre

Fig. 5.1 - Metodologia di approccio del farmacista alla "pharmaceutical care"



tener presente l'epidemiologia batterica e la sensibilità o resistenza degli stessi ai differenti microrganismi batterici.

La scelta di una antibiotico, durante la costruzione del Prontuario di Reparto, dovrebbe nascere dall'analisi delle tipologie di infezioni specifiche di quel dato reparto (per es. pielonefriti per la nefrologia, polmoniti per la medicina e profilassi preoperatorie in chirurgia); queste dovrebbero essere poi confrontate con l'epidemiologia microbiologica del reparto, che determina la presenza di determinati organismi Gram + o Gram–. In seconda istanza, la scelta può essere basata anche su criteri di farmacoeconomia e sulle interazioni in modo speculare a quanto accade per il PTO.

In conclusione, il Prontuario si propone come strumento fondamentale del Farmacista di Dipartimento per poter razionalizzare la spesa farmaceutica in un'ottica di appropriatezza prescrittiva e per poter orientare le proprie competenze nella gestione complessiva del medicinale nel contesto specifico del reparto.

5.2 Gestione dell'acquisto di farmaci esteri appartenenti a diverse categorie.

Per essere commercializzati nel territorio nazionale i medicinali necessitano di una specifica registrazione (Autorizzazione all'Immissione in Commercio – AIC) rilasciata dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). A volte, però, per soddisfare le necessità terapeutiche di alcune categorie di malati affetti da patologie particolari è necessario importare medicinali dall'estero. L'importazione di medicinali non autorizzati in Italia deve avere carattere di **eccezionalità**. Il medicinale importato deve essere utilizzato alle stesse condizioni autorizzate nel Paese di origine e solo per le indicazioni registrate in quello di importazione.

Le modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero sono contenute nel DM 11/02/97 e successive modifiche**.**

L'importazione deve essere effettuata su richiesta del medico curante che deve dichiarare che tale farmaco è indispensabile e non è sostituibile con altri farmaci già registrati in Italia; che non contiene sostanze stupefacenti o psicotrope, che non è sangue umano e/o suo derivato; che utilizzerà il medicinale sotto la propria diretta responsabilità, ottenuto il consenso informato del paziente o, in caso di minori o incapaci, di chi esercita la patria potestà.

I quantitativi di medicinali da importare non devono essere superiori al trattamento terapeutico di novanta giorni per singolo paziente. Nei casi in cui, per la peculiarità della patologia, è necessario che il medicinale sia già disponibile al momento della individuazione e della selezione del/dei paziente/i, è possibile procedere ad acquisti destinati a scorta di reparto.

Ci sono poi altri casi per i quali è necessario richiedere nulla osta al Ministero della Salute per importare medicinali dall'estero ed esattamente: - per importazione di medicinali temporaneamente carenti sul territorio nazionale (ai sensi del DM 11/05/2001) ovvero di medicinali emo/plasma derivati, legalmente in commercio nel paese di provenienza ma non registrati in Italia (ai sensi del DM 07/09/2000);

(http://www.agenziafarmaco.gov.it/allegati/modulo_ric_med_220509.pdf).

Anche in questo caso il medicinale verrà utilizzato esclusivamente per le indicazioni approvate nel paese di provenienza e in accordo con il relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto e verrà impiegato sotto la diretta responsabilità dello scrivente medico curante dopo avere ottenuto, ai sensi della normativa vigente, il consenso informato dei pazienti o, in caso di minori o incapaci, di chi esercita la patria potestà.

A cura del responsabile dell'importazione viene assicurato che il prodotto è preparato secondo i requisiti di sicurezza e qualità equivalenti a quelli richiesti dall'Autorità Sanitaria Italiana e che, in caso di prodotti per i quali è previsto in Italia l'obbligo di controllo di stato (medicinali immunologici e medicinali emo/plasma derivati), i lotti importati saranno accettati solo se corredati di copia del Certificato di controllo di Stato rilasciato dalle Autorità competenti.

Nei casi di necessità e di urgenza il Ministero della Salute può procedere direttamente all'importazione e alla successiva distribuzione tramite i centri regionali di coordinamento e compensazione. Non e' soggetta a preventiva autorizzazione: l'importazione e l'esportazione di sangue o emocomponenti ad uso autologo e di sangue, siero o plasma umani da destinare ad indagini diagnostiche da utilizzare nell'espletamento delle attività proprie di laboratorio.

Un altro caso che si può presentare è quello in cui può essere necessario importare Medicinali Esteri Stupefacenti.

L'Ufficio centrale stupefacenti del Ministero della Salute rilascia, su richiesta del medico curante effettuata per il tramite delle Aziende Sanitarie (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_FarmaciAree_9_listaFile_itemName_1_file.pdf.), autorizzazioni per l'importazione di medicinali stupefacenti registrati nel paese di provenienza e privi di AIC nazionale. L'importazione avviene secondo la procedura richiesta dall'art. 2 del D.M. 11 febbraio 1997.

Quando il medicinale da importare è registrato come stupefacente all'estero ma non in Italia, si deve acquisire una certificazione da parte del Ministero della Salute che attesti che il medicinale non è annoverato tra le sostanze stupefacenti e psicotrope, in accordo all'art.13 e all'art.14 del DPR 309/90.

In entrambi i casi, l'importazione deve essere effettuata su richiesta del medico curante che deve dichiarare che tale medicinale è regolarmente registrato nel paese di provenienza; che non è sostituibile con altri medicinali già registrati in Italia e che non sono disponibili al momento alternative terapeutiche; che utilizzerà il medicinale sotto la propria diretta responsabilità ottenuto il consenso informato del paziente o, in caso di minori o incapaci, di chi esercita la patria potestà.

Bibliografia

D.P.R. 09/10/1990, n.309.
Legge 15/03/2010, n. 38
Decreto Ministero Salute 31/03/2010
Legge 23/12/1996, n. 648
Decreto Ministero Salute 11/02/1997
Decreto Ministero Salute 07/09/2000
Decreto Ministero Salute 11/05/2001
Decreto Ministero Salute 08/05/2003
Decreto Ministero Salute 20/04/2005
Decreto Ministero Salute 31/01/2006
Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219
Decreto Ministero Salute 18/04/2007
Decreto Ministero Salute 16/11/2007
KABOLI PETER J et al.,Clinical Pharmacists and Inpatient Medical Care, A Systematic Review. Archives of Internal Medicine. USA 2006

CAPITOLO 6 - LA DISTRIBUZIONE

6. Distribuzione

6.1 L'implementazione della Raccomandazione ministeriale n. 7.

Sul sito del Ministero della Salute sono presenti dodici Raccomandazioni per la tutela della Sicurezza dei pazienti tra cui la Raccomandazione n.7 per la prevenzione della morte, coma o grave danno derivati da errori in terapia farmacologia in ambito ospedaliero.

Le Aziende Sanitarie si assumono la responsabilità di implementare la Raccomandazione a tutela della sicurezza dei pazienti e degli operatori sanitari.

Il Ministero della Salute e la Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie (SIFO), hanno condotto, nel 2009, un' indagine conoscitiva a livello nazionale circa il grado di implementazione della Raccomandazione n. 7, presso alcuni centri italiani arruolati su base volontaria dal Centro Studi SIFO c/o il consorzio Mario Negri Sud.

L'indagine conoscitiva aveva l'obiettivo di rilevare e valutare il livello di implementazione della Raccomandazione n. 7 e raccogliere suggerimenti per favorire l'applicazione della Raccomandazione nelle diverse realtà operative e contribuire al suo miglioramento.

Tale indagine è stata condotta attraverso la somministrazione di un questionario strutturato in base ai capitoli presenti nella stessa Raccomandazione 7 (riguardanti l'intero processo di gestione del farmaco: approvvigionamento, immagazzinamento, conservazione, gestione delle scorte, prescrizione, trascrizione e interpretazione, preparazione, distribuzione) e composto da due sezioni:

a) la prima sezione relativa alle informazioni generali sulla struttura e sulla conoscenza/divulgazione della Raccomandazione 7;
b) la seconda sezione finalizzata alla valutazione dell'implementazione della Raccomandazione, presso la farmacia ospedaliera e presso le unità operative con la collaborazione di medici, e infermieri, dimostratisi di particolare interesse anche per lo sviluppo di futuri progetti.

L'ampia adesione all'indagine testimonia come la problematica relativa alla sicurezza in ospedale sia molto sentita da parte dei farmacisti. I dati rilevati documentano che per l'effettiva implementazione della Raccomandazione ministeriale e per promuovere "la cultura della Sicurezza" è importante un maggiore coinvolgimento delle direzioni aziendali

Va comunque tenuto presente che per introdurre delle modifiche nelle pro-

cedure operative sono necessari tempi più o meno lunghi a seconda delle realtà regionali, delle risorse disponibili e delle tipologie di organizzazione aziendale.

Il quadro complessivo fotografato dall'indagine consente di evidenziare alcuni punti rilevanti, che, in parte, possono influire sulla Qualità e Sicurezza delle cure, come la mancanza della controfirma nelle operazioni trascritte sulla scheda unica di terapia, la non registrazione in cartella clinica della terapia "al bisogno" o la sua registrazione in maniera generica e senza specificare la dose e l'intervallo di somministrazione.

In tal senso vanno lette anche le informazioni acquisite su cosa è riportato o non è riportato sull'etichetta dei flaconi ricostituiti, in particolare: non su tutti i flaconi viene riportata la data di scadenza e, per quanto riguarda le soluzioni infusionali, non su tutti i flaconi è riportata l'identificazione del paziente o l'orario di somministrazione.

Infine, la mancanza di un controllo dell'effettiva assunzione da parte del paziente della terapia orale, solleva ancora una serie di problemi sia di sicurezza che di efficacia del trattamento.

La Raccomandazione n. 7, pur di non facile applicabilità a causa della sua ampiezza, è stata comunque adottata in numerose realtà, anche se non in maniera omogenea.

Un forte impulso per l'applicazione della Raccomandazione potrà derivare da una maggiore informatizzazione delle Strutture sanitarie, pur tenendo in mente i problemi dei costi e di attivazione di processi comunqe complessi. Infine, è importante che le Direzioni aziendali provvedano a programmare interventi migliorativi, verificandone la validità attraverso un monitoraggio costante nel tempo.

6.2 Distribuzione degli stupefacenti per la terapia del dolore con riferimenti alla Legge n. 38/2010

La Legge del 15.03.10 n. 38 **"Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore"** è fortemente innovativa, in quanto per la prima volta viene tutelato e garantito l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore da parte del malato, nell'ambito dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), al fine di assicurare il rispetto della dignità e dell'autonomia della persona umana, il bisogno di salute, l'equità nell'accesso all'assistenza, la qualità delle cure e la loro appropriatezza riguardo alle specifiche esigenze.

Le strutture sanitarie che erogano cure palliative e terapia del dolore devono assicurare un programma di cura individuale per il malato e per la sua famiglia, nel rispetto dei princìpi fondamentali della tutela della dignità e dell'autonomia del malato, senza alcuna discriminazione; tutela e promozione della qualità della vita in ogni fase della malattia, in particolare in quella terminale, e di un adeguato sostegno sanitario e socio-assistenziale della persona malata e della famiglia.

Gli aspetti più rilevanti del testo legislativo riguardano:

- La rilevazione del dolore all'interno della cartella clinica. All'interno della

cartella clinica, nelle sezioni medica ed infermieristica, in uso presso tutte le strutture sanitarie, devono essere riportati le caratteristiche del dolore rilevato e della sua evoluzione nel corso del ricovero, nonché la tecnica antalgica e i farmaci utilizzati, i relativi dosaggi e il risultato antalgico conseguito.

- Le Reti nazionali per le cure palliative e per la terapia del dolore. Il Ministero della Salute promuove l'attivazione e l'integrazione di due reti della terapia del dolore e delle cure palliative che garantiscono ai pazienti risposte assistenziali su base regionale e in modo uniforme su tutto il territorio nazionale.
- La definizione, su proposta del Ministro della Salute, in sede di Conferenza permanente Stato-Regioni, dei requisiti minimi e delle modalità organizzative necessari per l'accreditamento delle strutture di assistenza ai malati in fase terminale e delle unità di cure palliative e della terapia del dolore domiciliari presenti in ciascuna regione.
- La semplificazione delle procedure di accesso ai medicinali impiegati nella terapia del dolore;
- La formazione del personale medico e sanitario.

La Legge n. 38/2010 contiene importanti modifiche al "Testo Unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenze (D.P.R. 309/1990)": oltre a stabilire diversi cambiamenti al regime di accesso ai medicinali utilizzati nella terapia del dolore, prevede una rielaborazione degli adempimenti amministrativi nella gestione dei medicinali stupefacenti.

Tale Legge è stata quindi seguita dal Decreto del Ministero della Salute del 31.03.10 "Aggiornamento delle tabelle contenenti l'indicazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope e relative composizioni medicinali, di cui al Decreto del Presidente della Repubblica del 9.10.90, n. 309 e successive modificazioni ed integrazioni, con sostituzione della Tabella II, sezione D del Testo Unico".

Le semplificazioni prima previste per i soli "pazienti affetti da dolore severo in corso di patologia neoplastica o degenerativa" sono state estese a tutti i "malati che hanno accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore secondo le vigenti disposizioni".

La Legge del 15.03.10 n. 38 conferma l'ordinanza del 16.06.09 dell'allora Vice Ministro del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, Prof. Ferruccio Fazio (pubblicata in Gazzetta Ufficiale n. 141 del 20 giugno 2009), che ricolloca i medicinali a base di codeina, diidrocodeina, fentanyl, idrocodone, idromorfone, morfina, ossicodone e ossimorfone, se in composizioni per somministrazioni ad uso diverso da quello parenterale, e le composizioni di medicinali contenenti buprenorfina, per somministrazioni ad uso transdermico, dalla Tabella II sezione A alla Tabella II sezione D delle sostanze stupefacenti, allo scopo di agevolare la loro prescrizione.

Il regime di fornitura dei suddetti principi attivi ha subìto le seguenti variazioni per le farmacie ospedaliere:

- per quanto riguarda l'approvvigionamento non è più necessaria la richiesta alla farmacia ospedaliera con il bollettario di approvvigionamento dei medicinali a base di sostanze stupefacenti e psicotrope;
- per la movimentazione non c'è più l'obbligo di registrazione di carico e scarico sull'apposito Registro di reparto;
- per le prescrizioni ai pazienti domiciliari non è più prevista la Ricetta Ministeriale a Ricalco bensì la Ricetta non Ripetibile. I medicinali sono tutti in fascia A e prescrivibili sul Ricettario Regionale SSR;
- per l'erogazione ai pazienti dimessi è possibile la dispensazione da parte della farmacia ospedaliera.

La Legge 16.11.2001 n. 405 - che all'articolo 8 prevede l'erogazione diretta da parte delle Aziende Sanitarie dei medicinali, limitatamente al primo ciclo terapeutico completo, sulla base di direttive regionali, per il periodo immediatamente successivo alla dimissione dal ricovero o dalla visita specialistica ambulatoriale - non è in contrasto con la Legge 15.03.10 n. 38 in quanto include anche i medicinali della Tabella II sezione D.

Bibliografia

D.P.R. 9.10.1990, n.309.
Legge 8.02.2001, n. 12.
Legge 21.02.2006, n. 49.
Ordinanza 16/06/09.
Legge 15.03.10, n. 38.
Decreto Ministero della Salute 31.03.10.

Sitografia

Raccomandazioni Ministero della Salute
http://www.salute.gov.it/qualita/paginaInternaQualita.jsp?id=250&menu=sicurezza

CAPITOLO 7 - LA TRASCRIZIONE

7. Trascrizione

7.1 La prevenzione degli errori in terapia legati all'uso dei medicinali LASA: gli errori di trascrizione

I nomi di alcuni medicinali risultano simili ai nomi di altri medicinali sia quando sono scritti *(Look Alike* -LA), sia quando sono pronunciati o ascoltati (S*ound Alike*- SA). Gli errori in terapia dovuti ai medicinali LASA possono verificarsi durante l'intero percorso del medicinale che va dalla prescrizione alla somministrazione e possono essere favoriti da numerosi fattori di rischio quali la grafia delle prescrizioni, il confezionamento simile di medicinali appartenenti alla stessa Azienda farmaceutica o di medicinali generici e/o galenici, la scarsa conoscenza di nuovi medicinali, l'utilizzo di sigle abbreviazioni e acronimi e la scelta errata dalla lista elettronica dei medicinali.

Il Ministero della Salute nel mese di agosto 2010 ha emanato la Raccomandazione n. 12 per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci LASA e successivamente un apposito elenco di tali medicinali (aggiornato al 31/12/2010).

Le strategie che si possono applicare per la prevenzione degli errori da medicinali LASA prevedono di: identificare e rivedere periodicamente la lista dei medicinali LASA utilizzati nel proprio ospedale; limitare nei reparti i medicinali a rischio LASA; differenziare parte del nome dei medicinali alternando lettere minuscole e maiuscole (per es. HumALOG/HumULIN); introdurre contrassegni supplementari o sistemi di allerta ovunque siano conservati i medicinali (medicherie, farmacia, carrelli etc.); ove possibile, utilizzare sistemi informatizzati per la prescrizione o per la distribuzione dei medicinali; organizzare la disposizione dei medicinali simili in scaffali diversi, etc.

Una fase particolarmente critica è rappresentata dalla prescrizione medica insieme con la trascrizione delle prescrizioni sul foglio infermieristico; infatti, per ridurre le possibilità di errore è necessario chiedere al medico di scrivere le prescrizioni in carattere stampatello e chiaro, riportare sia il principio attivo sia il nome commerciale del medicinale, in modo da non poterlo confondere in fase di trascrizione, e specificare sempre l'indicazione terapeutica per la conferma del medicinale giusto.

Ove possibile, si dovrebbe cercare di utilizzare la prescrizione informatizzata o il foglio unico di terapia, cercare di standardizzare le prescrizioni con protocolli preimpostati e chiedere la conferma della terapia al medico.

Durante la fase di trascrizione è necessario utilizzare gli stessi accorgimenti suggeriti per la prescrizione ed effettuare un doppio controllo della terapia e della trascrizione da parte di un altro operatore sanitario coinvolto. In particolare, per i

medicinali oncologici è importante fare sempre un doppio controllo del dosaggio e della prescrizione.

Gli errori in terapia da medicinali LASA non sono semplici da individuare, per questo motivo è molto importante implementare la formazione e aumentare la consapevolezza del personale sanitario per un attento e costante monitoraggio dei possibili rischi correlati a tali medicinali. Poiché la possibilità di errore è presente anche nel caso di terapia domiciliare è importante informare il paziente sulla corretta gestione della terapia domiciliare con farmaci LASA; infatti un paziente adeguatamente informato può essere in grado di rilevare un possibile scambio di medicinali e prevenire errori ed eventi indesiderati.

7.2 Gestione sicura dei farmaci LASA: esempi pratici

Nel precedente paragrafo sono state descritte alcune azioni di prevenzione di errori da medicinali LASA, tra queste assume particolare rilevanza la consapevolezza del rischio di errore da scambio di medicinali. Oltre agli esempi riportati è importante consultare la letteratura e comunicare gli errori verificatisi nella propria struttura per evitare che si possano ripetere.

La similarità del nome può riguardare sia il principio attivo (Vincristina /Vinblastina o Cisplatino/Carboplatino) sia il nome commerciale di un medicinale (Losec/Lasix o Supradyn/Sucralfin; Amaryl/Reminyl o Zantac/Zirtec/Zyloric) o la loro combinazione (Tramadolo e Toradol). I prodotti a base di insulina hanno nomi molto simili (Humalog e Humulin) o possono avere lo stesso nome ma effetto e concentrazioni differenti (Humulin I/Humulin R oppure Humulin 30/70 e Humulin 40/60, 50/50 etc.), in questi casi la possibilità di confusione è molto alta con rischio di ipoglicemia o iperglicemia indesiderate.

La similarità del confezionamento può riguardare sia medicinali della stessa Azienda farmaceutica (generici, specialità medicinali e galenici) sia medicinali presenti in diversi dosaggi e concentrazioni.; per esempio alcuni medicinali galenici (atropina, efedrina, adrenalina, morfina, petidina, elettroliti etc.) hanno confezionamento primario e secondario molto simile e se sconfezionati è facile confonderli.

La JCHAO (Joint Commission on Accreditation of Healthcare) ha individuato i medicinali a maggior rischio di scambio, tra i quali troviamo Cisplatino e Carboplatino per il nome simile. La dose appropriata di Carboplatino è di norma superiore al dosaggio massimo di Cisplatino e lo scambio tra i due farmaci ha causato severa tossicità e morte per overdose accidentale di Cisplatino. Allo stesso modo Vincristina e Vinblastina possono essere scambiate ma il dosaggio di Vinblastina è molto più alto rispetto a quello di Vincristina. Altri errori riportati in letteratura riguardano lo scambio di morfina orale presente sul mercato a diverse concentrazioni (Oramorph) con overdose di morfina.

Un altro errore si è verificato con Fentanil, Sufentanil e Remifentanil; tali medicinali non sono intercambiabili e la loro sostituzione ha causato episodi di arresto respiratorio a causa della diversa potenza farmacologica.

In alcuni casi, l'errore si è verificato per l'utilizzo della forma non liposomiale del medicinale verso quella liposomiale (per es. Amfotericina B: Fungizone verso Ambisome che presenta una tossicità maggiore e diverso dosaggio). In questi casi associare il nome commerciale del medicinale evita la possibilità di errore.

Alcuni errori gravi sono stati riportati anche per lo scambio di nomi commerciali simili come Lamisil (terbinafina) – farmaco antifungino - e Lamictal (lamotrigina) – farmaco antiepilettico - con gravi conseguenze per i pazienti che non solo non sono stati trattati per la specifica patologia, ma hanno assunto un medicinale non appropriato in relazione al loro stato di salute.

7.3 La scheda unica di terapia e la documentazione sanitaria

La scheda unica di terapia, su supporto cartaceo o informatico, è un eccellente strumento di comunicazione interna che integra, in un unico documento, tutte le informazioni sul percorso terapeutico dei pazienti ricoverati.

Nella scheda unica di terapia - parte integrante della cartella clinica del paziente - viene riportata sia la prescrizione da parte del medico sia la somministrazione da parte dell'infermiere, il tutto controfirmato dall'operatore che ha eseguito l'operazione.

Questo strumento porta notevoli vantaggi. Consente di far fronte ai problemi di comunicazione, prima causa degli errori di terapia, e, se utilizzata correttamente, assicura la tracciabilità completa del percorso del medicinale; facilita i medici ad effettuare la prescrizione scritta in modo chiaro, evitando quella verbale; consente ai farmacisti di identificare correttamente il prescrivente e le caratteristiche del paziente nei processi terapeutici che li coinvolgono nella preparazione del medicinale, in modo tale da collaborare con il medico per la sicurezza della prescrizione. Inoltre evita gli errori dei passaggi di trascrizione tra la cartella clinica e la documentazione infermieristica, consentendo agli infermieri di usare per la somministrazione la stessa scheda redatta dal medico, risparmiando tempo e diminuendo la probabilità di errori;

La scheda unica di terapia deve essere concepita in modo che siano presenti tutti gli elementi essenziali per identificare in modo inequivocabile la terapia.

Gli elementi costitutivi di una prescrizione farmacologica sono:

- nome della persona destinataria del farmaco;
- dosaggio del farmaco espresso in unità metriche di peso;
- forma farmaceutica;
- via di somministrazione;
- tempi di somministrazione;
- durata della terapia.

Nella scheda unica di terapia deve essere chiaramente rilevabile:

- l'effettiva somministrazione di ogni dose prescritta: per esempio, l'infermiere appone la sua firma a somministrazione avvenuta o, in caso di mancata somministrazione, ne specifica le motivazioni nella apposita legenda, permettendo così un completo monitoraggio del processo.

- la data dell'eventuale interruzione delle terapie: per esempio, il medico appone un apposito simbolo e la firma per indicare la decisione dell'interruzione della somministrazione.
- l'uso di abbreviazioni standard per le unità di misura e di simboli per la prescrizione: qualora la scheda unica di terapia sia su un supporto cartaceo deve essere corredata da una lista delle abbreviazioni.

La scheda unica di terapia si colloca in un percorso di qualità della documentazione sanitaria che persegue la chiarezza e la completezza dei contenuti.

7.4 La documentazione sanitaria: la cartella clinica, la cartella clinica integrata

Negli ultimi anni numerosi studi hanno evidenziato come le strutture ospedaliere dotate di un elevato livello di informatizzazione presentino una riduzione della mortalità, delle complicanze e conseguentemente dei costi.

La cartella clinica elettronica dovrebbe contenere elementi non solo di carattere clinico e terapeutico ma anche di carattere amministrativo e gestionale.

Molte cartelle cliniche elettroniche, infatti, contengono degli utili strumenti di supporto decisionale alla terapia.

Questi strumenti possono essere utilizzati non solo in fase prescrittiva ma anche in modalità consultiva. Gli stessi forniscono indicazioni specifiche relative a dosaggi minimi e massimi consentiti giornalieri, variazioni di posologia in base alla funzionalità renale, informazioni riguardo il meccanismo d'azione ed indicazioni terapeutiche dei farmaci.

Inoltre, tali sistemi forniscono allerte riguardanti la presenza di eventuali allergie, interazioni farmacologiche (medicinale-medicinale, medicinale-cibo/nutrizione artificiale), prescrizioni duplicate, medicinali ad alto livello di attenzione e/o L*ook-alike/Sound-alike* (ecc.).

E' stato inoltre dimostrato che questi strumenti sono in grado di ridurre i fattori di rischio legati alle terapie grazie ad una migliore leggibilità e tracciabilità del processo, verifica delle prescrizioni farmacologiche da parte del farmacista (doppio controllo), prescrizione semplificata (predefinita e standardizzata), collegamento tra i dati del paziente e ulteriori informazioni cliniche e calcoli automatici (*clearance* della creatinina, velocità di infusione, superficie corporea etc.).

Le molteplici funzionalità della cartella clinica elettronica sono diffusamente descritte e ben note, purtroppo la sua applicazione è spesso limitata dall'alto costo, dal notevole lavoro richiesto per la sua attivazione e manutenzione, dalla difficoltà da parte degli amministratori a credere in un beneficio qualitativo ed al rientro dell'investimento economico nel tempo. L'enorme diffusione osservata negli ultimi anni delle nuove tecnologie in ambito sanitario auspica la realizzazione di una cartella clinica virtuale.

Questo tipo di applicazione permetterebbe ai diversi specialisti appartenenti anche a differenti strutture ospedaliere, di utilizzare strumenti informatici di co-

municazione e condivisione delle informazioni che permettano una più efficiente e sicura gestione del malato.

7.5 La documentazione sanitaria: la Cartella Infermieristica

La Cartella Infermieristica (CI) è uno strumento attraverso il quale si realizza e si documenta il processo di *nursing* e permette una visione globale dei bisogni del paziente, inoltre risponde pienamente ai criteri di efficacia ed efficienza richiesti dalle Aziende Sanitarie.

Nasce dalla necessità di colmare un vuoto culturale in quelle realtà dove non sia prevista una cartella clinica "orientata al problema", con le annotazioni dei diversi professionisti in sequenza, subordinate ai singoli problemi dell'utente, fra loro comunicanti e interagenti. Le registrazioni sono quindi prevalentemente "orientate alla fonte", per esempio su moduli stampati con sezioni separate, riservate agli interventi di diverse figure professionali, fra loro parallele ma non interagenti.

Certifica e organizza con logica ed efficacia tutte le informazioni e le attività assistenziali della persona, raccolte e/o eseguite dall'infermiere, favorendone la responsabilizzazione.

La CI è quindi lo strumento mediante cui si documenta il processo di assistenza infermieristica; deve essere centrata sulla persona malata che viene posta all'interno di un unico processo terapeutico e riabilitativo per il quale si attivano contemporaneamente professionisti diversi, ma che hanno come obiettivo comune la volontà di governare correttamente la presa in carico, in particolare la pianificazione dell'assistenza e la sua attuazione.

La CI, ai fini giuridici degli atti assistenziali, è identificabile nelle seguenti parti:

- la raccolta anamnestica di dati;
- la pianificazione degli interventi;
- il diario infermieristico;
- le schede della terapia, dei parametri vitali e degli esami diagnostici;,

la valutazione dell' assistenza prestata all'utente.

La CI può essere anche definita come il metodo clinico dell'assistenza infermieristica, basato sull'applicazione sistematica del *problem solving method* ai problemi di salute di competenza infermieristica. Essa costituisce l'apparato metodologico che governa l'interazione professionale fra l'infermiere e il paziente al fine di raggiungere il soddisfacimento dei bisogni di quest'ultimo e, contemporaneamente, documentare l'assistenza infermieristica con rigorosità tecnico-scientifica.

Da qui scaturisce il sistema di classificazione dei principali aspetti dell'assistenza infermieristica (*Nursing Minimum Data Set*).

La CI, viene utilizzata per la redazione di anamnesi, per la definizione degli obiettivi assistenziali, per l'annotazione degli interventi effettuati e per la valutazione dei risultati. Il nucleo centrale della CI è il piano di assistenza personalizzato, formalmente riconosciuto dall'art. 69 del D.P.R. 384/90; essa viene

giuridicamente considerata un atto pubblico, in quanto compilata da un incaricato di pubblico servizio e archiviata come parte integrante della cartella clinica.

Le principali caratteristiche della cartella infermieristica sono:

- la precisione, cioè un'informazione corretta;
- la brevità e completezza delle informazioni che debbono essere chiare ed essenziali;
- la tempestività al fine di evitare ritardi nelle cure;
- l'organizzazione delle informazioni scritte in modo logico e cronologico;
- la riservatezza e l'obiettività.

Specifiche norme di legge nonchè il codice deontologico dell'infermiere sanciscono le responsabilità di questo profilo professionale.

Bibliografia

Bellandi T, Albolino S, Tartaglia R. "The Tuscany's model for clinical risk management". In: Tartaglia R, Bagnara S, Bellandi T, Albolino S. (Eds.) Healthcare Systems Egonomics and Patient Safety. Taylor and Francis, London, 2005.

Ciampalini S., Rinaldi M., Banfi R., Bernardini M.C., Bianco M.T., Bottari G., Del Canto L., D'Arpino A., Di Marzo G., Fiumalbi E., Masi G., Paglianti F., Pelagotti F., Paggi G., Zappa C.. "Rilevazione delle metodologie del percorso del farmaco in ospedale nelle Aziende Sanitarie della regione Toscana: identificazione dei principali fattori di rischio di errori in terapia". Atti del XXVI congresso Sifo Catania 19-22 ottobre 2005. Giornale italiano di Farmacia Clinica 19,3,2005.

Cohen M. R. (ed.), Medication errors, Washington DC: AphA publications. 1999 [trad. It. (2004), Errori di Terapia, Medical Media e SIFO]

JCHAO. Sentinel Event Alert.Isuue 19 – May 2001

Sitografia

Raccomandazione n. 12
http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1307_allegato.pdf

Elenco dei Farmaci LASA
http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1547_allegato.pdf

Progetto Ministero Salute Farmaci LASA
http://www.salute.gov.it/qualita/paginaInternaQualita.jsp?id=2459&menu=sicurezza

CAPITOLO 8 - LA PREPARAZIONE E LA SOMMINISTRAZIONE

8. Preparazione e Somministrazione

8.1 La centralizzazione dei farmaci antiblastici. L'importanza degli aspetti chimico-fisici e microbiologici nell'ambito dell'allestimento personalizzato della terapia

La centralizzazione in farmacia della manipolazione dei Chemioterapici Antiblastici (CTA) si inserisce a pieno titolo nell'ambito delle attività di Galenica Clinica, poiché trattasi di operazione di condizionamento che porta alla predisposizione di forme farmaceutiche di impiego personalizzato e che deve essere effettuata presso i laboratori galenici delle farmacie ospedaliere; tale manipolazione è assimilabile ad una preparazione galenica magistrale.

La rigorosa osservanza delle Norme di Buona Preparazione (NBP) della Farmacopea Ufficiale (F.U.), e la loro armonizzazione con le disposizioni in materia di sicurezza sui luoghi di lavoro, codificata da specifiche Procedure Operative Standard (SOP), dà come risultato la garanzia: di sicurezza per chi allestisce; della qualità, sicurezza ed efficacia del prodotto allestito; che il paziente riceva il giusto medicinale nella giusta dose.

Questi requisiti sono assicurati da due parametri fondamentali che sono: la stabilità chimico-fisica e la stabilità microbiologica del medicinale.

Stabilità chimico-fisica

La stabilità chimico-fisica, riportata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), indica con precisione i parametri temporali entro i quali il produttore assicura e garantisce la concentrazione. Tuttavia le NBP della F.U. XII Ed. al capitolo 10 - stabilità del preparato - riportano che il farmacista, nell'assegnazione della data limite di utilizzazione, deve considerare: la natura delle sostanze, i processi di degradazione, le interazioni con il contenitore e i solventi, le condizioni di conservazione.

A tale scopo è necessario consultare fonti documentali e di letteratura concernenti le singole preparazioni. L'eventuale assenza/presenza di contaminazioni microbiologiche può condizionare la stabilità chimica dei prodotti ed è per questo che il requisito della sterilità dei preparati non deve mai essere messo in discussione.

Stabilità microbiologica

La F.U. XII al capitolo 10 - stabilità del preparato – stabilisce che il farmacista nell'assegnazione della data limite di utilizzazione delle preparazioni da lui ef-

fettuate, oltre ai fattori connessi con la natura della preparazione e con la procedura della stessa, deve consultare ed applicare la pertinente documentazione e letteratura di carattere generale e, se disponibile, quella concernente la singola preparazione. Il farmacista deve, inoltre, tenere conto di quanto riportato nella F.U. XII ed. capitolo 11 - aspetti microbiologici dei preparati, dove viene indicato che "*Per i preparati somministrati entro limiti temporali definiti dal sistema convalidato non è richiesto il saggio di sterilità; tuttavia i metodi di preparazione devono assicurare la sterilità*".

Risulta quindi fondamentale effettuare la "convalida del processo" che prevede tutti i controlli atti a verificare il processo stesso nella sua totalità, prendendo in considerazione:

- gli ambienti
- gli operatori
- le metodiche di allestimento
- i dispositivi utilizzati

La "convalida di processo" fornisce, con elevato grado di assicurazione, evidenza documentata che un processo, un'apparecchiatura o una procedura forniranno in modo riproducibile il risultato che ci si aspetta. Benchè per i preparati sterili somministrati entro i limiti temporali definiti dal sistema convalidato non è richiesto il saggio di sterilità, tuttavia i metodi di preparazione devono assicurare la sterilità. Tale condizione rende "convalida di processo" requisito indispensabile all'assicurazione della sterilità di questi preparati.

8.2 La preparazione del campione sperimentale nell'ambito di una farmacia ospedaliera

La Farmacia Ospedaliera allestisce formule magistrali che rappresentano una delle attività più tradizionali tra quelle che è tenuta a svolgere. Inoltre, negli ultimi anni, per il farmacista ospedaliero si è aperta una nuova prospettiva nell'ambito dell'allestimento di campioni medicinali destinati alla sperimentazione clinica, grazie sia ad un suo sempre maggiore coinvolgimento all'interno del comitato etico, sia all'attenzione che è stata posta recentemente nei confronti della sperimentazione clinica no-profit (DM 17 dicembre 2004).

Il Farmacista Ospedaliero che intenda allestire le formule magistrali deve ottemperare alle NBP riportate nella F.U. Italiana XII Ed.

Invece, per quanto riguarda la preparazione dei medicinali sperimentali allestiti in un'officina autorizzata, sulla base di quanto riportato dal D.Lgs. 24 giugno 2003 n. 211, è necessario attenersi alle Norme di Buona Fabbricazione (GMP). Tuttavia, le GMP, avendo come fine ultimo quello di regolamentare la produzione nelle industrie farmaceutiche, non sono d'immediata applicazione nella preparazione di medicinali sperimentali da parte di una Farmacia Ospedaliera.

Per questa ragione, il gruppo di lavoro SIFAP-SIFO sulla "Sperimentazione

Clinica" ha ritenuto utile elaborare un documento tecnico incentrato sul confronto dei requisiti previsti dalle GMP (Annex 13 revisione 1), di cui è stata utilizzata una traduzione non ufficiale, e quelli riportati nelle NBP e con riferimento agli Standard Tecnici SIFO.

La tabella sottostante è completata da alcuni commenti ritenuti utili per meglio comprendere l'argomento.

Tab. 8.1 - Metodologia di approccio del farmacista alla preparazione del campione sperimentale: confronto requisiti GMP-NBP

Annex 13 Revisione 1 GMP	Norme di Buona Preparazione dei Medicinali FU XII	Commenti
Gestione Qualità 1) Il Sistema di Qualità, messo a punto, composto e verificato dal produttore o dal fornitore, deve essere descritto in procedure scritte, disponibili presso lo Sponsor, basato sui principi delle GMP e delle linee guida applicabili ai prodotti sperimentali. 2) Devono essere registrate le modifiche alle specifiche del prodotto e alle istruzioni di produzione per garantirne la piena tracciabilità.	**Gestione della qualità** Il sistema di controllo è chiamato Sistema di Assicurazione della Qualità (SAQ). La complessità e la formalizzazione del SAQ dipendono dalla tipologia e dal carico di lavoro della farmacia. Comunque la farmacia nella quale si eseguono preparazioni deve mantenere costantemente sotto adeguato controllo tutte le fasi del processo preparativo. La gestione della qualità si basa essenzialmente su tre strumenti: responsabilità, pianificazione e documentazione delle attività. La farmacia deve utilizzare procedure scritte, periodicamente aggiornate.	Requisiti sovrapponibili Elenco indicativo delle procedure minime da detenere in Farmacia
Personale 1) Tutto il personale coinvolto nella produzione di farmaci sperimentali deve essere adeguatamente addestrato in relazione ai requisiti specifici di questi prodotti. 2) La Qualified Person (QP) in particolare deve essere responsabile nel garantire che siano in atto dei sistemi che incontrino i requisiti di questo allegato e deve inoltre avere un ampia conoscenza delle procedure di sviluppo farmaceutico e dei processi correlati con la sperimentazione clinica.	**Personale** 1) Il personale deve avere la qualifica e le competenze necessarie. Il responsabile di ciascuna preparazione è un farmacista, che può far eseguire, se le attività di preparazione sono significative nella farmacia, le operazioni più semplici e ripetitive da personale tecnico o tirocinante, purché autorizzato e sotto la sua diretta supervisione e la sua responsabilità. 2) Il farmacista titolare o direttore è il responsabile generale. 3) Il farmacista va incoraggiato ad approfondire le proprie conoscenze seguendo corsi di aggiornamento e seminari specifici. 4) Compiti e responsabilità devono essere attribuiti in modo chiaro e per iscritto.	Riteniamo che per soddisfare i requisiti del Codice Comunitario sia sufficiente la presenza come responsabile di un Farmacista ospedaliero laureato in Farmacia o CTF, con Specializzazione in Farmacia ospedaliera o equipollente e che abbia maturato un'attività di almeno 2 anni nella stessa tipologia di produzione, come è stato previsto per le terapie avanzate.

Annex 13 Revisione 1 GMP	Norme di Buona Preparazione dei Medicinali FU XII	Commenti
Strutture ed apparecchiature Dato che la tossicità e l'attività farmacologica del medicinale sperimentale non sono ancora ben individuate è necessario minimizzare tutti i rischi di contaminazione crociata. Il progetto degli impianti e delle attrezzature, le ispezioni, i test e i limiti di tolleranza utilizzati dopo la pulizia, devono soddisfare la natura di questi rischi. Si deve considerare la solubilità del prodotto nello scegliere i prodotti per la pulizia.	**Laboratorio e attrezzature** 1) Il laboratorio della farmacia deve essere adeguato ad assicurare le corrette operazioni di preparazione, confezionamento, etichettatura e controllo dei medicinali. La zona destinata alla preparazione deve essere separata o isolata. 2) La pulizia deve avvenire regolarmente secondo procedure appropriate, che garantiscano la massima igiene e, se le circostanze lo richiedono, la sanitizzazione dell'ambiente. Il laboratorio deve essere soggetto ad un adeguato programma di manutenzione periodica. 3) Le apparecchiature devono essere sottoposte a regolare pulizia. Gli strumenti di misura devono essere periodicamente e regolarmente calibrati e controllati e calibrati secondo dei programmi di uso e di manutenzione che prevedano anche semplici procedure di verifica dello strumento prima di ogni utilizzazione. ***Operazioni di preparazione*** Qualora si operasse in contemporanea nello stesso ambiente, dovranno essere adottate tutte le precauzioni, compresi eventuali controlli sul prodotto finito, necessarie ad evitare possibili contaminazioni crociate. ***Aspetti microbiologici dei preparati*** Per una valutazione dell'efficacia delle procedure di pulizia si raccomandano opportune e periodiche verifiche microbiologiche.	1) I locali devono essere separati e destinati unicamente alla preparazione di medicinali sperimentali, da organizzare secondo quanto descritto in dettaglio nel documento SITE MASTER FILE. 2) Le procedure di pulizia devono essere adeguate e deve essere valutata l'efficacia delle stesse secondo quanto proposto nel documento specifico 3) La prevenzione della CROSS CONTAMINATION (soprattutto in considerazione della possibilità di lavorare con più prodotti sperimentali nella stessa area) è garantita dall'osservanza di quanto riportato nella procedura specifica 4) Il processo deve essere convalidato secondo quanto indicato nel documento specifico
Documentazione 1) Le specifiche, formule e processi di produzione, istruzioni di confezionamento, devono essere il più chiaro possibile. Se necessario devono essere periodicamente riviste durante lo sviluppo. Ogni nuova versione deve tenere in considerazione gli ultimi dati, la tecnologia in uso, i riferimenti regolatori e di farmacopea, e deve avere una tracciabilità del documento precedente. Qualunque cambiamento deve essere registrato in accordo ad una procedura scritta, devono essere	**Documentazione in farmacia** 1) E' necessaria una documentazione, scritta o su sistema informatico, datata e sottoscritta dal direttore o da un responsabile da lui appositamente nominato. Tutta la documentazione deve essere conservata in un apposito archivio. 2) La documentazione relativa al processo di preparazione riguarda: - i locali (idoneità e manutenzione) - le attrezzature (manuali di istruzione, manutenzione e convalida)	Nelle NBP non si fa riferimento specifico alla registrazione di eventuali cambiamenti relativi al processo di produzione del medicinale sperimentale, in quanto si presume che nell'ambito della Farmacia Ospedaliera tali cambiamenti non avvengano. Si rende necessaria la raccolta, organizzazione ed archiviazione di tutte le informazioni del prodotto in un unico dossier che deve comprendere il protocollo clinico, le istruzioni di preparazione e confezionamento, i tests analitici, le condizioni di conservazione.

Annex 13 Revisione 1 GMP	Norme di Buona Preparazione dei Medicinali FU XII	Commenti
indicati gli effetti che tali cambiamenti hanno sulla qualità del prodotto come stabilità e bio equivalenza. 2) Il motivo di ogni cambiamento deve essere registrato e le conseguenze di un cambiamento sulla qualità del prodotto devono essere documentate. 3) Tutte le informazioni necessarie sul prodotto devono essere contenute in un PSF (Product Specification File) che deve comprendere i seguenti documenti: - Specifiche e metodi analitici delle materie prime, dei materiali confezionati e del prodotto finito - Metodi di preparazione - controlli in process e convalide - Copia etichetta approvata - Protocolli clinici e codici di randomizzazione - Validità - Condizioni di conservazione e di trasporto Il PSF deve essere utilizzato dal Direttore Tecnico per il rilascio dei lotti e per scrivere dettagliate istruzioni di produzione e deve essere continuamente aggiornato. 4) Per ciascuna operazione di preparazione vi deve essere una chiara ed adeguata istruzione scritta. 5) Le informazioni contenute nel PSF devono essere utilizzate per le dettagliate istruzioni di preparazione, confezionamento, tests analitici, condizioni di conservazione e modalità di spedizione. 6) I farmaci sperimentali sono confezionati in modo individuale per ciascun soggetto. 7) Le registrazioni del lotto devono essere sufficientemente dettagliate, la sequenza delle operazioni deve essere accuratamente determinata. Questi documenti devono contenere ogni giustificazione delle procedure utilizzate ed ogni cambiamento effettuato. 8) Mantenimento della documentazione relativa alla produzione: - conservazione della documentazione dello studio per un periodo specificato nella Direttiva 91/356	- le materie prime (denominazione, quantità acquistata, data di arrivo, n° lotto, nome del produttore o eventuale distributore, certificato di analisi, tipo e risultato degli eventuali controlli eseguiti, accettazione o rifiuto per l'utilizzazione, datata e firmata dal farmacista. - i preparati magistrali e officinali (data di prep, composizione quali-quantitativa, n° lotto, riferimento alla PO, data limite di utilizzazione contenitore utilizzato, copia dell'etichetta o le avvertenze, nome e firma del prep. risultati dei controlli di qualità, accettazione o rifiuto della prep, datata e firmata dal farmacista) ***Operazioni di preparazione*** Tutte le procedure e le istruzioni di lavoro devono essere riportate in forma scritta, in dettaglio e devono essere corredate di un foglio di lavoro in cui vengano riportate le varie fasi di preparazione. Le istruzioni dovranno essere periodicamente aggiornate. ***Confezionamento ed etichettatura*** L'etichettatura deve riportare il nome del medico prescrittore, nel caso di preparati magistrali e, se del caso, il nome del paziente, ove indicato ***Controllo di qualità del preparato*** Il preparatore assicura sotto la sua personale responsabilità e documenta la qualità e la quantità dei prodotti usati, la correttezza delle operazioni eseguite. ***Documentazione in farmacia*** Tutta la documentazione deve essere conservata in apposito archivio,efficacemente protetto e accessibile solo al personale autorizzato."	Nel protocollo di preparazione del medicinale sperimentale è necessario: - definire le specifiche appropriate per il controllo di qualità del prodotto - prevedere un piano di stabilità del prodotto La documentazione relativa alla produzione deve essere conservata per almeno 5 anni dal completamento o dalla sospensione formale dello studio.

Annex 13 Revisione 1 GMP	Norme di Buona Preparazione dei Medicinali FU XII	Commenti
Produzione 1) Durante lo sviluppo devono essere identificati i punti critici del processo. 2) I processi di produzione dei farmaci sperimentali non devono essere convalidati allo stesso livello della produzione per il commercio ma le apparecchiature e gli ambienti devono essere compiutamente convalidati. Per i prodotti sterili la validazione dei processi di sterilizzazione deve avere lo stesso standard dei prodotti per il commercio. Quando richiesto, devono essere adeguatamente convalidate tutte le fasi di in attivazione virale o di altre impurità di origine biologica. 3) La validazione dei processi asettici presenta speciali problemi quando la misura del lotto è piccola; in questi casi il numero di unità prodotte deve essere il numero massimo previsto in produzione. Particolare attenzione deve essere posta alla formazione del personale, e devono essere validate le tecniche asettiche dei singoli operatori. 4) Deve esservi un sistema che assicuri la cecità dello studio, ma che consenta l'identificazione del prodotto "cieco" in caso di necessità, inclusi i numeri di lotto dei prodotti prima dell' operazione di cecità. Deve essere possibile una rapida identificazione del prodotto in caso di emergenza. 5) Presenza di adeguate procedure per generare, proteggere, distribuire, maneggiare e conservare i codici di randomizzazione. 6) Si può effettuare contemporaneamente sulla stessa linea il confezionamento di prodotti diversi. Il rischio di errore deve essere minimizzato utilizzando procedure appropriate e/o personale addestato. 7) Il confezionamento del farmaco sperimentale deve assicurare che il prodotto rimanga in buone condizioni durante il trasporto e lo	**Operazioni di preparazione** Il farmacista responsabile della preparazione deve individuare gli eventuali punti critici delle operazioni di preparazione nei quali eseguire gli opportuni controlli. **Gestione della qualità in farmacia** La farmacia deve convalidare, per quanto possibile, i processi di allestimento dei medicinali. **Laboratorio e attrezzature** Gli strumenti di misura devono essere periodicamente e regolarmente controllati. **Documentazione in farmacia** I manuali di istruzione per l'uso delle attrezzature devono essere disponibili con la relativa documentazione di manutenzione e convalida. **Aspetti microbiologici dei preparati** 1) Opportuni studi di convalida devono essere eseguiti per la determinazione dei parametri di sterilizzazione (temperatura, pressione). Data la criticità delle operazioni di ripartizione asettica, è necessario convalidare le operazioni mediante appositi saggi . 2) Il personale addetto a queste preparazioni dovrà essere opportunamente addestrato sul corretto comportamento e sulle tecniche asettiche. **Confezionamento ed etichettatura** 1) Il contenitore primario deve essere scelto tra quelli previsti dalla farmacopea in vigore idoneo alle caratteristiche della preparazione ed in grado di garantire la qualità del preparato per tutto il suo periodo di validità. 2) L'etichettatura deve riportare, chiaramente ed in modo facilmente leggibile ed indelebile: • il nome, l'indirizzo e il numero di telefono della farmacia • il nome del medico prescrittore, nel caso di preparati magistrali e, se del caso, il nome del paziente, ove indicato • l' indicazione che consente di risalire alla documentazione • la data di preparazione e la data	Requisiti sovrapponibili L 'etichettatura del prodotto deve riportare quanto previsto dalle NBP e dall'Annex 13 delle GMP e deve essere controllata dal supervisore. Le etichette devono essere stampate in numero corrispondente ai campioni da allestire più un'etichetta da applicare sul foglio di lavoro.

Annex 13 Revisione 1 GMP	Norme di Buona Preparazione dei Medicinali FU XII	Commenti
stoccaggio. Ogni apertura o manomissione del confezionamento secondario durante il trasporto deve essere facilmente riconoscibile. 8) L'etichetta deve riportare: - nome, indirizzo e numero di telefono dello sponsor, della CRO e dello sperimentatore - forma farmaceutica, modalità di somministrazione, numero di unità posologiche, e in caso di studio aperto il nome e la quantità di farmaco - il lotto e/o numero di codice per identificare il contenuto e le operazioni di confezionamento - un codice di riferimento dello studio, del luogo, dello sperimentatore e dello sponsor se non forniti in modo diverso - il numero del soggetto/trattamento e, se importante il numero della visita - il nome dello sperimentatore - istruzioni per l'uso - indicazione"solo per uso sperimentale" - modalità di conservazione - data di scadenza -tenere fuori dalla portata dei bambini 9) I pazienti devono ricevere copia del foglio informativo che deve riportare il nome e il contatto a cui rivolgersi in caso di danno 10) Le etichette dovranno essere nella lingua ufficiale del paese in cui il prodotto viene utilizzato 11) E' importante riportare il numero di identificazione del paziente, dei trattamenti e del numero delle visite per poter gestire correttamente il farmaco e per poter mantenere il controllo dall'assunzione dello stesso da parte del paziente. 12) Simboli o pittogrammi possono essere utilizzati per chiarire alcune informazioni riportate altrove. 13) Per sperimentazioni cliniche secondo l'art. 14 della direttiva	entro il quale il medicinale deve essere utilizzato • il titolo della monografia nel caso di preparati officinali • la quantità e/o il numero di dosi forma • la composizione quali-quantitativa dei principi attivi e qualitativa di tutti gli eccipienti impiegati; nel caso di preparazioni iniettabili la composizione quali –quantitativa completa. • dettagliate istruzioni e eventuali precauzioni per il corretto uso e conservazione, l'indicazione "Tenere fuori dalla portata dei bambini" 3) In mancanza di spazio, le indicazioni potranno essere riportate su un' etichetta aggiuntiva applicata sul contenitore o, qualora ciò non fosse possibile, fornite su un foglio opportunamente allegato al contenitore stesso. 4) Si può ricorrere all'uso di pittogrammi	Si inserisce il nome dello sperimentatore principale e un numero riferito al reparto Requisiti sovrapponibili E' possibile riaggiornare la data di scadenza per i prodotti sperimentali, mediante un'operazione di rietichettatura del prodotto secondo quanto previsto dalle GMP.

Annex 13 Revisione 1 GMP	Norme di Buona Preparazione dei Medicinali FU XII	Commenti
2001/20/EC, possono essere aggiunte al contenitore originale informazioni che non devono coprire l'etichetta originale. 14) E' possibile riaggiornare la data di scadenza per i prodotti sperimentali, mediante un'operazione di rietichettatura del prodotto secondo GMP.		
Controllo di qualità 1) Siccome il processo produttivo non è né standardizzato né convalidato i controlli di processo devono essere molto accurati per assicurare che il prodotto finito possegga tutte le caratteristiche previste dalle specifiche. 2) Il controllo di qualità deve essere effettuato in accordo al PSF. Deve essere verificata e registrata la verifica dell'efficacia della cecità. 3) Controcampioni di ciascun lotto, inclusi i prodotti in cieco, devono essere conservati per il periodo indicato nella Direttiva 2003/94/CE 4) Conservazione dei campioni dei singoli confezionamenti clinici, ordinati per periodo/visita, per tutta la durata dello studio.	**Controllo di qualità del preparato** 1) Per i preparati officinali la verifica sperimentale della conformità del preparato alle singole specifiche riportate nella Farmacopea deve intendersi obbligatoria. 2) Per i preparati magistrali il preparatore assicura sotto la sua personale responsabilità e documenta la qualità e la quantità dei prodotti usati, la correttezza delle operazioni eseguite e l'esatta rispondenza alle procedure stabilite in accordo con codici di preparazione accreditati dalla Federazione degli Ordini dei farmacisti italiani. 3) Bisogna effettuare controlli sul prodotto finito che riguardano la verifica della correttezza delle procedure eseguite, il controllo dell'aspetto, del confezionamento e della correttezza della compilazione dell'etichetta. 4) Qualora si preparino forme farmaceutiche obbligatoriamente sterili o a carica microbica controllata si deve fare riferimento al capitolo: ***Aspetti microbiologici dei preparati*** Data la criticità delle operazioni di ripartizione asettica, è necessario convalidare le operazioni mediante appositi saggi. Questi saggi di convalida devono simulare il più possibile la preparazione asettica ed includere tutte la fasi critiche. ***Controllo di qualità del preparato*** E' opportuno conservare, per eventuali verifiche, un campione significativo, per ogni lotto almeno per un tempo pari al 20% oltre il limite di validità della preparazione stessa. Il controllo finale dovrà essere eseguito da una persona diversa da	Nel processo di preparazione devono essere riportate le specifiche del prodotto ed i relativi controlli da effettuare. I controcampioni di ciascun lotto devono essere conservati per almeno 5 anni dal completamento o dalla sospensione formale dello studio (direttiva 2003/94/CE) per eventuali successivi controlli. Il numero di campioni del prodotto da conservare deve corrispondere al numero di unità necessarie ad effettuare due volte i controlli previsti dalle specifiche.

Annex 13 Revisione 1 GMP	Norme di Buona Preparazione dei Medicinali FU XII	Commenti
	quella che ha effettuato la preparazione. Il farmacista può eseguire i controlli in farmacia o farli eseguire da un laboratorio esterno pubblico o privato certificato.	
Rilascio dei lotti 1) Rilascio del lotto deve essere certificato dalla QP 2) Quando il confezionamento e l'etichettatura vengono effettuate dal sito clinico da parte di, o sotto la supervisione di un farmacista o di altre figure professionali, la QP non deve certificare tali attività. 3) Lo sponsor è comunque responsabile nell'assicurare che l'attività sia documentata adeguatamente ed effettuata in accordo con le GMP.	**Documentazione in farmacia** Per i preparati magistrali e officinali la documentazione deve riportare l'accettazione o rifiuto della prep, datata e firmata dal farmacista responsabile, i risultati dei controlli di qualità effettuati **Contratti esterni** La farmacia può avvalersi di strutture professionali esterne per svolgere i controlli di qualità. Il contrattista esterno è tenuto ad osservare le normative vigenti e deve essere certificato nell'ambito del " Sistema di Assicurazione di Qualità"	Va specificata la responsabilità del supervisore che controlla tutte le fasi di preparazione attraverso una checklist e rilascia il lotto dopo aver accertato l'idoneità alla distribuzione. La farmacia può avvalersi di strutture esterne per svolgere i controlli di qualità. Il contrattista esterno è tenuto ad osservare le normative vigenti e deve essere in possesso di autorizzazione ministeriale secondo GMP.
Spedizione del farmaco 1) Le informazioni riguardanti la spedizione del prodotto devono essere date dallo sponsor e devono essere complete e i documenti che contengono queste informazioni devono accompagnare e essere archiviati con lo shipping order. 2) Il trasferimento di prodotti sperimentali da un sito ad un altro deve essere un'eccezione. Tali trasferimenti devono essere coperti da procedure standard.	**Contratti esterni** I servizi di Farmacia Ospedaliera in caso fossero anche essi non dotati delle necessarie attrezzature per eseguire alcune specifiche preparazioni devono attivare dei contratti con altri Servizi di Farmacia di Ospedali pubblici o privati accreditati in grado di eseguire correttamente le preparazioni richieste. In questo caso, la responsabilità di scegliere il contrattista esterno, controllarlo,accettare e utilizzare il risultato del suo lavoro ricade sempre sul farmacista responsabile generale. Requisito generale delle strutture scelte come contrattisti esterni è avere la certificazione prevista dalla vigente normativa secondo l'attività svolta. I requisiti specifici dipendono dal settore di attività.	Nel caso in cui il prodotto sperimentale debba essere spedito ad altri centri le modalità di fornitura devono essere specificate nel protocollo di produzione.
Richiamo e restituzione del farmaco 1) Le procedure per il ritiro devono essere concordate dallo sponsor in collaborazione con il produttore o l'importatore. 2) Lo Sponsor deve assicurare che il fornitore del prodotto di confronto o di altri farmaci utilizzati all'interno dello studio clinico abbiano un sistema per comunicare allo sponsor		Deve essere prevista una procedura specifica sul ritiro del medicinale e la relativa distruzione.

Annex 13 Revisione 1 GMP	Norme di Buona Preparazione dei Medicinali FU XII	Commenti
la necessità di richiamare un prodotto. 3) Il ritiro del prodotto deve avvenire secondo condizioni definite dallo sponsor, specificate in approvate procedure scritte. 4) I prodotti restituiti devono essere chiaramente identificati e conservati in apposite aree dedicate.		
Distruzione del farmaco Lo Sponsor ha la responsabilità dell'autorizzazione alla distruzione del farmaco.		

Normativa di riferimento:

1) DL n° 211 del 24 giugno 2003: "Attuazione della Direttiva2001/20/CE, relativa all'applicazione della Buona Pratica Clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso umano", entrato in vigore il 1° gennaio 2004.

2) Direttiva Europea 2003/94/CE dell' 8 ottobre 2003"Principi e linee-guida delle Buone Prassi di Fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione", applicata in Italia con comunicazione del Ministero della salute sulla GUI del 18/11/04.

3) Legge 8 aprile 1998, n° 94(Legge di Bella): "Conversione in legge, con modificazioni, del DL 17 febbraio 1998, n° 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria".

4) Direttiva Europea 2005/28/CE dell'8 aprile 2005 che, stabilisce i principi e le linee guida dettagliate per la GCP relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano nonché i requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazioni di tali medicinali.

5) Annex 13 GMP - Revisione 1 Luglio 2003

6) D.L. n° 219 del 24 aprile 2006

7) DM 15/07/1997. (GCP)

8) V. Cola, A. D'Arpino, M. Fucile, L. Gambini, S. Mandarino, P. Minghetti, E. Omodeo Salè, E. Panetta, A. Stancari - Preparazione di campioni sperimentali alla luce delle nove normative; Giornale Italiano di Farmacia clinica, 20, 2-3, 2006 - Poster Congresso Nazionale SIFO 2006

8.3 La prevenzione delle incompatibilità chimico-fisiche nella miscela di alcuni farmaci o elettroliti nella preparazione delle terapie non ad attività antitumorale.

Secondo la Raccomandazione n. 7 del Ministero della Salute, sulla "prevenzione della morte, coma o grave danno derivati da errori in terapia farmacologica", gli errori di miscelazione sono considerati errori di preparazione, che rappresenta una delle fasi più critiche di gestione del farmaco, sia in reparto sia in farmacia. Secondo tale raccomandazione, questi errori sono comunque prevenibili ed evitabili.

Nella pratica clinica è una consuetudine assai frequente aggiungere all'interno di flaconi o sacche uno o più farmaci. Il farmacista può, quindi, entrare in gioco e valutare le eventuali incompatibilità chimico-fisiche tra i diversi componenti presenti nelle miscele infusionali.

Un valido strumento per poter rilevare eventuali errori di miscelazione è la cartella infermieristica: in una sezione della cartella clinica è possibile trovare informazioni circa le modalità di somministrazione delle terapie prescritte.

In particolare, i parametri che possono essere presi in considerazione per valutare la correttezza delle terapie infusionali sono:

- volume di diluizione;
- concentrazione dei medicinali presenti nella miscela;
- velocità di infusione;
- tempo di infusione.

Lo studio sulle incompatibilità chimico-fisiche può essere affrontato mediante diversi supporti tecnico-culturali, tra cui, in modo particolare: Trissel XIII Ed. ed eventuali successivi aggiornamenti, Micromedex®, Stabilis® ed i Riassunti delle Caratteristiche dei Prodotti (RCP).

Le tipologie di problematiche che si possono verificare con maggiore frequenza, proprio a causa di errori di miscelazione, possono essere:

- deplezione di uno o più componenti presenti nella miscela;
- intorbidimento della soluzione;
- precipitazione;
- formazione di microcristalli;
- "rottura" dell'emulsione lipidica.

Per deplezione si intende la riduzione della concentrazione di una sostanza e generalmente può dipendere da interazione chimica fra i componenti della miscela e/o fotolìsi.

In particolare, per quanto riguarda l'interazione chimica, principale causa di deplezione, essa può avvenire fra i farmaci presenti nella miscela e/o fra i farmaci ed il diluente.

La deplezione può essere più o meno marcata e, a seconda della sua entità, può ridurre più o meno significativamente la risposta del paziente alla terapia.

Nel caso dell'intorbidimento, della precipitazione e della formazione di microcristalli, le maggiori complicazioni sono dovute alla formazione di particelle solide ed al loro eventuale passaggio nel circolo ematico.

Per "rottura" dell'emulsione lipidica s'intende una destabilizzazione del sistema bifasico con flocculazione, scrematura e, nei casi irreversibili, separazione di fase.

Alcuni esempi:

- la miscela piperacillina/tazobactam in sodio bicarbonato al 5% è un esempio di interazione chimica fra medicinale e diluente: il pH basico determina l'apertura dell'anello beta lattamico per idrolisi;
- la miscela complesso multivitaminico in elettrolitica è un esempio di deplezione per fotolisi: le vitamine fotosensibili subiscono una degradazione quasi totale, soprattutto tiamina, retinolo e riboflavina.
- la miscela ceftriaxone in elettrolitica va incontro ad intorbidimento della

soluzione, a causa dell'interazione del ceftriaxone con gli ioni calcio presenti nel diluente, poiché si forma ceftriaxone sale di calcio, insolubile.

- la miscela cloruro di calcio e magnesio solfato, in fisiologica, determina precipitazione: quasi subito si forma un precipitato bianco, costituito da solfato di calcio;
- rottura dell'emulsione lipidica si può verificare quando ad una sacca nutrizionale tricompartimentale viene aggiunto magnesio solfato e/o calcio-gluconato: lo stesso RCP dell'Oliclinomel riporta il rischio di flocculazione ed aggregazione particellare, in presenza di ioni calcio e magnesio.
- Ciascuna delle suddette problematiche può rappresentare la causa dell'insorgenza di complicazioni, più o meno gravi, che potrebbero arrecare un danno alla salute del paziente.

La deplezione di uno o più componenti può causare riduzione della risposta farmacologica e, conseguentemente, aumento del tempo di ospedalizzazione ed aumento dei costi.

I processi di precipitazione e la destabilizzazione dei sistemi bifasici possono determinare, a causa della presenza di particelle solide in sospensione, un aumentato rischio di embolia polmonare, flogosi vascolare e fenomeni trombotici.

Nonostante le oggettive difficoltà, uno studio approfondito sulle incompatibilità dovrebbe anche prevedere di riuscire a correlare gli eventi attesi con i reali effetti sui pazienti, attraverso l'applicazione dei principi base del *Risk management* e l'analisi delle Schede di Dimissione Ospedaliera (S.D.O), in modo da far emergere eventuali segnalazioni di incidenti o mancati incidenti dovuti ad errori di miscelazione e/o ricoveri riconducibili a tali eventi.

L'elaborazione di un Prontuario Terapeutico di Dipartimento, nel quale vengano inserite, per ciascuna molecola a somministrazione endovenosa, non solo informazioni prettamente farmacologiche (indicazioni, controindicazioni ed interazioni), ma anche informazioni riguardanti incompatibilità e stabilità, potrebbe essere un valido strumento per la riduzione degli errori di miscelazione nella normale pratica clinica.

Questo nuovo modello di Prontuario, quindi:

- potrebbe rappresentare uno strumento in grado di favorire concretamente l'approccio multidisciplinare, poiché contiene non solo informazioni "cliniche", ma anche "chimiche";
- essendo facilmente consultabile, potrebbe offrire un supporto non solo nella fase di prescrizione, ma anche in quelle di preparazione e somministrazione.

8.4. Miscele utilizzate nella terapia del dolore cronico

Nella Gazzetta Ufficiale n. 65 del 19 marzo 2010 è pubblicata la Legge 15 marzo 2010, n. 38 concernente: Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore.

Si tratta di una legge fortemente innovativa, che per la prima volta tutela e garantisce l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore da parte del malato, nell'ambito dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), al fine di assicurare il rispetto della dignità e dell'autonomia della persona umana, il bisogno di salute, l'equità nell'accesso all'assistenza, la qualità delle cure e la loro appropriatezza riguardo alle specifiche esigenze.

Le strutture sanitarie che erogano cure palliative e terapia del dolore devono assicurare un programma di cura individuale per il malato e per la sua famiglia, nel rispetto dei principi fondamentali della tutela della dignità e dell'autonomia del malato, senza alcuna discriminazione; della tutela e promozione della qualità della vita in ogni fase della malattia, in particolare in quella terminale, e di un adeguato sostegno sanitario e socio-assistenziale della persona malata e della famiglia.

Gli aspetti più rilevanti del testo legislativo già presentati al punto 6.2 riguardano:

- la Rilevazione del dolore all'interno della cartella clinica
- All'interno della cartella clinica, nelle sezioni medica ed infermieristica, in uso presso tutte le strutture sanitarie, devono essere riportati le caratteristiche del dolore rilevato e della sua evoluzione nel corso del ricovero, nonché la tecnica antalgica e i farmaci utilizzati, i relativi dosaggi e il risultato antalgico conseguito.
- le Reti nazionali per le cure palliative e per la terapia del dolore
- Il Ministero della Salute promuove l'attivazione e l'integrazione di due reti della terapia del dolore e delle cure palliative che garantiscono ai pazienti risposte assistenziali su base regionale e in modo uniforme su tutto il territorio nazionale.
- Su proposta del Ministro della Salute, in sede di Conferenza permanente Stato-Regioni, sono definiti i requisiti minimi e le modalità organizzative necessari per l'accreditamento delle strutture di assistenza ai malati in fase terminale e delle unità di cure palliative e della terapia del dolore domiciliari presenti in ciascuna regione.
- Semplificazione delle procedure di accesso ai medicinali impiegati nella terapia del dolore
- Formazione del personale medico e sanitario

Ciò che spesso viene dimenticato è quanto importante sia anche l'aspetto tecnologico dell'allestimento di miscele di farmaci.

In tutti quei casi in cui il paziente non risponde o risponde in maniera inadeguata al trattamento con un solo medicinale, infatti, è necessario ricorrere all'allestimento estemporaneo di miscele di farmaci per i quali la loro stabilità/compatibilità è quasi sempre sconosciuta.

Prima di procedere con l'allestimento di una miscela è necessario rispondere ad alcuni quesiti come per esempio:

- La miscela ha un razionale clinico?

- I medicinali sono indicati per il trattamento prescritto?
- Se i farmaci sono compatibili, per quanto tempo sono stabili a temperatura ambiente?
- La stabilità nel tempo è compatibile con la durata dell'infusione?
- La miscela è compatibile con il materiale del contenitore?
- E' veramente necessario miscelare i diversi farmaci o è possibile somministrarli separatamente?
- Con quale ordine devono essere aggiunti i diversi farmaci componenti la miscela?

L'allestimento delle miscele di farmaci è una attività che necessita di seguire in modo scrupoloso le NBP della F.U. vigente, al fine di garantirne la qualità farmaceutica del prodotto finale, in quanto "assimilate a galenici magistrali".

Il punto più critico è sicuramente rappresentato dal reperimento delle informazioni bibliografiche necessarie per capire se l'allestimento è, almeno sulla carta, stabile e per tale attività la ricerca viene svolta, in genere, su fonti come l'*Handbook on Injectable Drugs* (Trissel) oppure fonti via web come il sito gratuito www.stabilis.org.

Altre informazioni, più di ordine pratico derivano da esperienze effettuate a livello locale da colleghi che si sono trovati a doversi cimentare con formulazioni nuove. I risultati di tali ricerche sono disponibili sul sito della SIFO – Regione Toscana http://www.sifoweb.it/attivita_scientifica/pdf/regioni/toscana/toscana_repertorio_galenico_2002.pdf

A livello pratico le miscele, che hanno come denominatore comune quasi sempre la presenza di morfina, presentano dei problemi derivanti dai valori diversi del pH delle soluzioni di partenza. Ad esempio, in soluzioni concentrate la morfina, a causa di un abbassamento di pH, provoca la precipitazione del ketorolac. Il rischio di formazione di precipitati è minore se si aggiunge gradualmente la morfina ad una soluzione di ketorolac piuttosto che viceversa.

8.5. Supporto alla decisione della nutrizione parenterale del paziente oncologico.

L'industria farmaceutica produce numerose miscele di nutrizione parenterale totale (NPT) standardizzate. Il paziente oncologico, tuttavia nella sua complessità, richiede trattamenti nutrizionali personalizzati che, opportunamente prescritti dal medico specialista, sono allestiti dal farmacista clinico nell'ambito di un processo che ne garantisce la stabilità chimico-fisica e la qualità farmaceutica.

Il medico specialista in base alle caratteristiche cliniche del paziente, può anche richiedere l'inserimento di farmaci nelle miscele per NPT. In questi casi è necessario valutare la reale necessità di introdurre farmaci in sacca, e valutare la possibilità di somministrarli per altra via, in quanto bisogna prestare particolare attenzione ai seguenti elementi:

- interazioni con i componenti della sacca;

- stabilità dei dosaggi nel periodo dell'infusione, e quindi farmacocinetica adatta all'infusione continua;
- stabilità chimico fisica per almeno 24 ore.

Ad esempio, nel caso dell'insulina sarebbe auspicabile che l'aggiunta alla sacca fosse limitata ai casi in cui non sia possibile utilizzare altra via (sottocutanea, pompe infusionali) che garantisca una maggiore stabilità di dosaggio nelle 24 ore.

Allo stesso tempo l'aggiunta in sacca dell'albumina potrebbe essere fonte di destabilizzazione del sistema e di inquinamento microbiologico. Tali concetti derivano anche da quanto riportato sui foglietti illustrativi dei medicinali a base di Albumina, come ad esempio *Uman Albumin®,* sul quale al capitolo 2., sottocapitolo "Uso di *Uman Albumin®* con altri medicinali" è riportato testualmente *"… Uman Albumin® non deve essere mescolata con altri farmaci…"* e inoltre sempre allo stesso capitolo, sottocapitolo "Sicurezza virale" è riportata la seguente frase: *"… quando si somministrano specialità preparate da sangue o plasma umano non può essere totalmente esclusa la possibilità di trasmissione di agenti infettivi…."*.

La deficienza di oligoelementi può determinare anomalie fisiologiche e strutturali riproducibili e la loro inadeguata introduzione può essere correlata a fattori iatrogeni e stati catabolici.

L'apporto in oligoelementi determinato dalle soluzioni in commercio che vengono addizionate alle sacche è in generale sufficiente ad evitare gli stati carenziali per cui difficilmente si richiedono incrementi del singolo elemento. La loro aggiunta in sacca è possibile grazie alla compatibilità con tutti gli altri componenti ad eccezione delle vitamine (in particolare della vitamina C).

Essi infatti non vengono assorbiti da vetro o plastica né dai tubi di deflusso. Gli amminoacidi complessati ad oligoelementi possono più facilmente dare la reazione di Maillard; inoltre possono creare complessi colorati solubili con amminoacidi ed in presenza di zinco e rame con vitamina C possono determinare formazione di acido deidroascorbico.

Quindi l'ideale sarebbe la loro somministrazione a giorni alterni con le vitamine.

Per quanto riguarda le vitamine la loro stabilità è determinata dall'esposizione a luce, calore e ossigeno e per la loro aggiunta si deve tener conto di:

- pH della miscela;
- presenza di lipidi (proteggono le vitamine liposolubili che si incorporano nella fase oleosa);
- temperatura;
- oligoelementi;
- caratteristiche della sacca e sistema infusionale (la natura della sacca può influire sulla stabilità delle vitamine liposolubili in quanto possono essere adsorbite sulle pareti).

La luce favorisce la perossidazione della vitamina A ed anche la vitamina K si degrada del 50% in 3 ore, per tale ragione si somministra separatamente; inoltre,

prima dell'aggiunta, va tenuto conto dell'apporto in vitamine E e K dei lipidi. Le vitamine idrosolubili sono più stabili delle liposolubili ad eccezione della vitamina C che può dare origine all'acido deidroascorbico e per idratazione e successive modificazioni ad acido ossalico che può precipitare come ossalato di calcio. Anche l'acido folico è piuttosto instabile.

Quindi gli accorgimenti per l'aggiunta di vitamine sono:

- aggiungere le vitamine subito prima dell'infusione;
- proteggere la sacca dalla luce;
- utilizzare solo preparati autorizzati per la miscelazione in sacca;
- alternare la loro somministrazione agli oligoelementi.

8.6 Dispositivi Medici in Oncologia

Nell'ambito della gestione dei Dispositivi Medici (DM) il Farmacista di Dipartimento, attraverso la collaborazione con gli altri operatori sanitari, è in grado di apportare miglioramento alla qualità delle cure, alla sicurezza dei pazienti e al risparmio economico rivolgendo l'attenzione ai dispositivi maggiormente coinvolti nelle accertate situazioni di rischio o di possibili incidenti. Tale figura deve rimanere collegata alla farmacia centrale che coordina tutti i servizi offerti per un continuo interscambio d'informazioni.

Nel campo dei DM l'aggiornamento rapido delle tecnologie impone oculatezza e un'attenzione continua nella rilevazione dei fabbisogni e nel riordino dei dispositivi; ambiti analizzabili con il personale del reparto per il contenimento della spesa sono la corretta conservazione dei DM e la pianificazione degli approvvigionamenti, uniti a strategie condivise per l'utilizzo fino ad esaurimento delle scorte dei dispositivi non di ultimo modello.

Fonte di diseconomia e di rischio per i pazienti e gli operatori è il DM che causa un incidente o che presenta, anche saltuariamente, difettosità di costruzione che ne inficia l'efficacia. Il legislatore comunitario ha voluto attribuire importanza al ruolo svolto dagli operatori sanitari e in genere agli utilizzatori finali nel sistema di Vigilanza sui DM attribuendo a queste figure il compito di segnalare al Ministero della Salute e alle ditte fabbricanti i casi d'incidente o i difetti a minore rischio di danno (reclami). Fondamentale è pertanto che gli operatori sanitari siano attenti e partecipi nel segnalare; che conservino i dispositivi difettosi per l'esame della ditta, recuperando prontamente i riferimenti identificativi del prodotto per il rapporto d'incidente o per il reclamo; si attengano a quanto richiesto negli avvisi di sicurezza dei fabbricanti. E' evidente come l'attività capillare di sensibilizzazione e informazione può essere agevolata dalla presenza del farmacista sul campo, a fianco di medici e infermieri, e apportare un prezioso contributo al Responsabile della vigilanza aziendale.

Criticità rilevabili nel campo dei DM sono rappresentate da maneggevolezza non adeguata o difforme rispetto ai prodotti già in uso; l'attività del farmacista supporta l'operatore sanitario nell'individuare i casi in cui il malfunzionamento di un DM possa essere stato causato da utilizzo non corretto, o il caso in cui l'uso di un

nuovo *device* comporta necessità di formazione degli utilizzatori. In quest'ambito il farmacista di reparto può rivestire un ruolo di facilitatore, grazie ai contatti diretti e continui con gli operatori dei Dipartimenti.

Anche il DM in prova come campionatura gratuita, assegnato a precisi individui e gestito separatamente dai prodotti in abituale fornitura, necessita di particolare attenzione per il corretto utilizzo e la tracciabilità.

Per particolari categorie di DM con un ruolo importante in oncologia, la competenza del farmacista può da un lato promuovere l'aderenza degli operatori a quanto previsto dalle linee guida accreditate, protocolli operativi condivisi o indicazioni locali aziendali e dall'altro fornire un valido supporto ai sanitari per migliorare il processo decisionale di selezione e uso del singolo dispositivo secondo appropriatezza, per migliorare la *compliance* del singolo paziente. Può proporre la redazione di schede contenenti le caratteristiche tecnico-funzionali e le principali indicazioni d'uso dei prodotti.

I due argomenti di seguito esposti possono meglio esemplificare attività proponibili al farmacista:

- nel campo della prevenzione e cura delle piaghe da decubito è fonte di risparmio e miglioramento dell'assistenza la disponibilità di molteplici medicazioni, ciascuna finalizzata alla cura di un particolare stadio della lesione, unitamente ad un'organizzazione in cui viene erogata dalla farmacia centrale la terapia per singolo paziente, a seguito di una richiesta personalizzata, controllata ed autorizzata da esperti nel campo; nel reparto è quindi essenziale mettere in atto strategie per garantire l'applicazione del prodotto ricevuto allo specifico destinatario ed evitare la presenza negli armadi di Reparto di scorte di medicazioni che possono indurre all'uso non appropriato;
- nella somministrazione delle terapie infusionali in oncologia è necessario poter avere la gamma di dispositivi per l'accesso venoso, in materiali altamente compatibili con i farmaci, adeguati alla somministrazione a medio e lungo termine che permette l'uso del prodotto maggiormente adatto per la prospettiva di terapia e la *compliance* del paziente. In particolare, sono necessari per l'accesso centrale a lungo termine cateteri venosi centrali in silicone, tunnellizzati e non, cateteri con camera impiantabile. Sono altresì necessari accessi brachiali *Midline* e PICC per assicurare una via venosa stabile di tipo periferico o centrale a medio termine, senza incorrere nei rischi correlati al posizionamento di un accesso centrale; questi dispositivi sono indicati per migliorare il "*confort*" grazie alla riduzione di venipunture nei pazienti con scarso patrimonio venoso superficiale. I cateteri valvolati in silicone sono destinati ai pazienti che dovranno gestire il catetere anche in ambito domiciliare.

Questi ultimi sono dispositivi che permettono terapie intermittenti e a cui devono essere associati sistemi di connessione e chiusura senza ago che, oltre a proteggere gli operatori da punture accidentali e imbrattamento, sono utili per non incrementare i rischi di contaminazione del sistema.

Come accessi venosi innovativi, sono stati recentemente immessi sul mercato dispositivi adatti all'infusione di mezzo di contrasto ad alta pressione e flusso, per pazienti in cui si prevede la necessità di controlli TAC ripetuti; tali dispositivi sono proponibili solo previa attenta valutazione della prospettiva di cura e sono utili se accompagnati da informative al paziente e ai Servizi di Radiologia Diagnostica per evitarne il mancato utilizzo.

Soprattutto in quest'ambito la pianificazione delle scorte deve evitare che al paziente sia applicato il DM più facilmente disponibile e non quello che meglio si adatta alla terapia.

8.7 L'identificazione del paziente

La corretta identificazione del paziente (IP) è un aspetto cruciale della sicurezza.

In letteratura sono presenti esempi di scambio di pazienti causati da omonimia o da errata identificazione, che hanno determinato errori di terapia, diagnosi, trasfusione; procedura in persona sbagliata o errata parte del corpo, etc.

Diverse Società Scientifiche Internazionali hanno elaborato specifiche raccomandazioni richiedendo l'utilizzo di almeno due fattori per l'IP (escluso il numero di stanza) e una verifica finale per confermare l'IP prima dell'inizio di una procedura.

Nel tentativo di affrontare tale problematica in sala operatoria, la JCAHO ha raccomandato un *time-out* prima dell'inizio dell'intervento chirurgico allo scopo di controllare correttamente tipo di procedura, sito chirurgico, lateralità ed IP.

L'impiego diffuso di codici a barre, dispositivi d'identificazione a radiofrequenza (RFID) e di altri dispositivi biometrici in altri settori, ha portato a sperimentare queste tecnologie anche in campo sanitario. Il loro utilizzo aiuta ad evitare errori nella raccolta ed elaborazione di campioni, gestione di esami, terapie e trasferimenti di pazienti; oltre a ridurre i flussi lavorativi grazie all'automazione.

Suggerimenti per migliorare l'identificazione del paziente:

- Formare e responsabilizzare il personale addetto all'identificazione;
- Utilizzare braccialetti identificativi con codice a barre e codici colore per differenziare i pazienti (adulti/pediatrici);
- Utilizzo del *time out* in sala operatoria o di protocolli standardizzati per garantire procedure corrette, nel giusto paziente, nell'esatto sito/parte del corpo etc.;
- Comunicare efficacemente il rischio di errore in caso di omonimia/nomi simili e prevedere precise procedure scritte;
- Migliorare e verificare l'identificabilità e la leggibilità delle etichette di provette, farmaci o componenti ematici;
- Ricercare soluzioni tecnologiche per risolvere errori d'identificazione;
- Trarre insegnamento da eventi sentinella e dall'analisi delle cause profonde;
- il coinvolgimento del paziente nel processo di riconoscimento;
- Attuare processi di verifica delle procedure.

Per garantire la *best practice* nell'IP è necessaria l'attuazione di procedure standardizzate che prevedano anche piani di sostenibilità, per evitarne la parziale applicazione causata da scarsità di risorse economiche.

Bibliografia

Raccomandazione n°7-Linee di indirizzo per la prevenzione della morte, coma o grave danno derivati da errori in terapia farmacologia- Ministero della Salute, settembre 2007;

Tazocin®: Riassunto delle caratteristiche del prodotto; Dictionnaire Vidal® 2007 France;

Michael et al, Compatibility and stability of additives in Parenteral Nutrition Admixtures; Nutrition Vol. 14, n° 9 1998;

Nathan et al, Stability of ceftriaxone sodium in intravenous solutions; Am J Hosp Pharm 1983, 40: 2193-2194;

Ambados et al, Incompatibility between calcium and sulfate ions in solutions for injection; J Pharm Pract Res 2002, 32;

Oliclinomel®: Riassunto delle caratteristiche del prodotto;

Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana XII ed. - Ist. Poligrafico e Zecca dello stato.

Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana IX ed. - Formulario Nazionale - Ist. Poligrafico e Zecca dello stato.

Minghetti P.: L'allestimento della documentazione per le preparazioni galeniche – Doctor Farmacia – anno V, n. 5, novembre-dicembre 1992.

Proserpio G., Malpede A.: Galenica e neogalenica nelle preparazioni topiche – Doctor Farmacia – anno V, n. 5, novembre-dicembre 1992.

Marchetti M.: Galenici magistrali e officinali le responsabilità del farmacista – Doctor Farmacia – anno V, n. 5, novembre-dicembre 1992.

Trissel, Lawrence A. - Handbook on Injectable Drugs – ASHP

Legge 8 aprile 1998, n. 94 "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria"Legge 94/98.

Legge 15 marzo 2010, n.38 - Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore. (G.U. Serie Generale n. 65 del 19 marzo 2010)

http://www.stabilis.org

http://www.sifoweb.it/attivita_scientifica/pdf/regioni/toscana/toscana_repertorio_galenico_2002.pdf

Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale / Anno 20 S5, p. S1 Wichtig Editore, 2002 - Linee guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera 2002 http://www.sinpe.it/Linee_guida_sinpe_na_ospedaliera.pdf

M.Lattarulo - La nutrizione artificiale. Appunti di farmacia clinica – Pensiero Scientifico Editore

Patient identification. Patient Safety Solutions: vol. 1, solution 2 - May 2007, JCI

CAPITOLO 9 - LA SEGNALAZIONE

9. Segnalazione

9.1 L'Osservatorio di Monitoraggio degli Eventi sentinella presso il Ministero della Salute. Il sistema di monitoraggio SIMES

Il Ministero della Salute ha avviato numerose attività per la Sicurezza dei pazienti, tra cui il monitoraggio e l'analisi degli eventi avversi, con l'obiettivo di raccogliere i dati relativi al verificarsi di Eventi sentinella per conoscerne i fattori causali.

A partire dal 2005 è stata avviata, prima in fase sperimentale, l'attività di monitoraggio degli Eventi sentinella, resa pienamente operativa con il Decreto dell'11 dicembre 2009, pubblicato sulla G.U. del 12 gennaio 2010, con il quale è stato istituito, nell'ambito del Nuovo Sistema Informativo Sanitario, il Sistema Informativo per il Monitoraggio degli Errori in Sanità – SIMES che fa capo all'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio degli Eventi Sentinella (OsMES) presso l'Ufficio III della Direzione Generale della Programmazione Sanitaria.

Il monitoraggio degli Eventi sentinella attraverso il SIMES ha l'obiettivo di:

- raccogliere le informazioni riguardanti gli Eventi sentinella occorsi nel Servizio Sanitario Nazionale (SSN);
- analizzare i fattori contribuenti e determinanti per l'accadimento degli eventi;
- elaborare Raccomandazioni rivolte a tutte le Strutture del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) per ridurre il rischio di accadimento degli eventi stessi;
- assicurare il ritorno informativo alle Strutture del SSN ed alle Regioni e Province Autonome (PA).

Le principali caratteristiche del sistema di monitoraggio adottato dal Ministero della Salute sono: l'essere confidenziale, indipendente, non punitivo, orientato al sistema, analizzato da esperti, reattivo, tempestivo. In esito a tale attività di monitoraggio è stato pubblicato, nel novembre 2009, il II Rapporto di monitoraggio degli Eventi sentinella, con i risultati di 4 anni di attività (settembre 2005- agosto 2009).

Si indicano di seguito alcuni dei risultati più significativi: sulle 385 segnalazioni di eventi avversi effettuate dalle Strutture sanitarie, il "Suicidio o tentato suicidio di paziente in ospedale" ha rappresentato l'evento più frequentemente segnalato (88 segnalazioni pari al 22,9% del totale); la seconda categoria per numerosità di segnalazioni (66 eventi, corrispondenti al 17,1% del totale) è rappresentata da "eventi non classificabili"; l'evento "Morte o grave danno per caduta di paziente è la terza categoria (38 segnalazioni corrispondente al 9,9% del totale), mentre l'evento "Morte, coma o grave danno derivati da errori in terapia farmacologica" è risultato pari al 4,2% del totale. Più del 40% degli eventi sono occorsi nelle stanze di de-

genza, mentre il 25,7% si è verificato in sala operatoria. Le aree di cura maggiormente interessate sono nell'ordine: ostetricia e ginecologia, chirurgia generale, medicina generale e ortopedia/traumatologia. Tra i fattori che maggiormente hanno contribuito al verificarsi dell'evento segnalato, vengono più frequentemente identificati quelli legati a: uso non corretto dei farmaci e delle tecnologie sanitarie, mancanza di Linee Guida e Protocolli, carenza di formazione, scarsa comunicazione, mancata manutenzione delle apparecchiature. Rispetto al I Rapporto, pubblicato nell'ottobre 2007 e riferito al periodo settembre 2005 - febbraio 2007, si rileva che la frequenza delle segnalazioni è rimasta costante nel tempo e che il fenomeno della sottosegnalazione resta ancora una problematica rilevante. Rispetto al precedente rapporto emerge, inoltre, che il 44,4% degli eventi sono stati analizzati attraverso idonee metodologie, evidenziando un progressivo miglioramento. Nel 40,5% dei casi è stato individuato un Piano di azione per prevenire il ripetersi dell'evento, mentre nella rilevazione precedente tale percentuale corrispondeva al 20%.

A fronte di questi ultimi risultati positivi, ve ne sono alcuni che evidenziano delle criticità che sono rilevabili nella compilazione e validazione delle diverse sezioni della scheda B "Analisi dei fattori" e "Azioni per la riduzione del rischio" in cui vi sono Piani di azione non coerenti con i fattori indicati o la non coerente individuazione dei fattori rispetto alla descrizione dell'evento.

Al fine di prevenire le criticità nella compilazione della scheda B, il SIMES prevede degli stati di validazione (validazione Azienda/Struttura; validazione Regione) tramite i quali gli attori del sistema (Aziende, Regioni e Province autonome, P.A.) analizzano e validano i dati sotto il profilo qualitativo prima che gli stessi vengano analizzati e validati dall'OsMES.

Va altresì evidenziato che occorre promuovere una specifica formazione per sviluppare ulteriormente le capacità di analisi e risposta degli operatori e delle Aziende Sanitarie. In questa prospettiva, il Ministero della Salute ha reso disponibili sul proprio sito il Manuale metodologico per la *Root Cause Analysis* (RCA) e quello sull'*Audit* clinico.

9.2 La vigilanza sui dispositivi medici, dispositivi medici impiantabili attivi e dispositivi diagnostici in vitro

L'obiettivo del sistema di vigilanza è ridurre al minimo la possibilità che lo stesso tipo di incidente si ripeta in luoghi diversi in tempi successivi. In particolare, la segnalazione da parte degli operatori sanitari e, in genere, degli utilizzatori finali, è vitale per il buon esito del sistema di vigilanza in quanto consente l'avvio delle procedure di gestione delle segnalazioni stesse.

Gli obblighi di informazione circa gli incidenti verificatisi dopo l'immissione in commercio di un DM sono sanciti da diverse disposizioni.

Recentemente la normativa comunitaria relativa ai dispositivi medici ha subito un significativo aggiornamento con la direttiva 2007/47/CE recepita in Italia dal D.L.gs 25 Gennaio 2010 n. 37. In particolare, in materia di dispositivo-vigilanza,

le modifiche sono relative alla definizione di "incidente" che di fatto ha incluso anche la precedente definizione di "mancato incidente", alla definizione di "ogni altro inconveniente" (reclamo), e alle sanzioni in materia di dispositivo vigilanza.

Incidenti

La segnalazione di incidente va effettuata attraverso la compilazione dell'apposita scheda scaricabile dal sito del Ministero della Salute: (http://www.salute.gov.it/dispositivi/paginaMenu.jsp?menu=vigilanza&lingua=italiano).

La trasmissione della scheda al Ministero deve avvenire entro e non oltre 10 giorni dall'episodio, direttamente, o tramite la struttura sanitaria ove avviene l'incidente, nel rispetto di eventuali disposizioni regionali che prevedono la presenza di referenti per la vigilanza sui dispositivi medici.

Reclami

Ai sensi del DL.gs 25 gennaio 2010, gli operatori sanitari sono tenuti a comunicare al fabbricante o al mandatario, direttamente o tramite la struttura sanitaria di appartenenza, ogni altro inconveniente che, pur non integrando le caratteristiche dell'incidente, così come precedentemente definito, possa consentire l'adozione delle misure atte a garantire la protezione e la salute dei pazienti e degli utilizzatori (reclami). Relativamente a modalità e tempi della segnalazione, la normativa non fornisce specifiche indicazioni.

Avvisi di sicurezza

La diffusione delle informazioni agli utilizzatori avviene sotto forma di avvisi di sicurezza che possono riguardare principalmente:

- ritiro immediato di DM in commercio in Italia;
- temporanea sospensione dell'utilizzo (senza ritiro dal commercio);
- controllo e monitoraggio stringente dei dispositivi medici impiantabili richiamati ma già impiantati.

La principale modalità di divulgazione degli avvisi di sicurezza è la pubblicazione da parte del Ministero della Salute sul proprio portale: (http://www.ministerosalute.it/dispositivi/archivioAvvisiDispo.jsp?menu=avvisi&lingua=italiano).

Questa pubblicazione non rappresenta l'unico canale di divulgazione: i fabbricanti, infatti, secondo la normativa vigente, sono tenuti ad informare direttamente tramite lettere di informazioni di sicurezza tutti i soggetti coinvolti nell'uso dei dispositivi medici oggetto di tali azioni correttive.

La figura del referente per la vigilanza aziendale, la cui nomina è stata auspicata per la prima volta nel 2004, è il soggetto verso cui convergono tutte le informazioni sulla sicurezza. Tale figura, recentemente riconosciuta dal DL.gs 37/2010, come emerge da alcune realtà regionali, è rappresentata principalmente dal farmacista ospedaliero che, all'interno della propria Azienda Sanitaria, ottempera ai seguenti compiti:

- coadiuvare il segnalatore nella compilazione della scheda, a garanzia della completezza e congruità dei dati raccolti,

- assicurare l'invio della segnalazione al Ministero e al fabbricante,
- ricevere e garantire il percorso per la diffusione di ogni comunicazione inerente la sicurezza (ritiri cautelativi, avvisi di sicurezza, etc.)
- curare la formazione e la sensibilizzazione degli utilizzatori.

9.3 Panorama della normativa nazionale ed europea di riferimento nell'ambito delle segnalazioni di reazioni avverse (Rete Nazionale della Farmacovigilanza/Eudravigilance)

Il tema della Farmacovigilanza deve essere ormai analizzato a partire dalle disposizioni provenienti dalle Istituzioni dei Paesi dell'Unione Europea (UE), volte a coordinare le diverse iniziative, disporre di un'ampia banca dati delle segnalazioni di reazione avverse da farmaci (*EudraVigilance*), evitare doppioni di attività di *follow-up* su una stessa reazione avversa, e approntare procedure più veloci per il ritiro dal mercato di medicinali pericolosi, nell'ottica di rafforzare la cooperazione europea.

Il sistema che si è venuto a delineare dopo la recente approvazione della direttiva europea 2010/84/UE del 15 dicembre 2010 (che modifica e integra la precedente direttiva 2001/83/CE), pertanto, assegna agli Stati membri aderenti all'UE, attraverso le proprie autorità regolatorie, il compito di fungere da "stanza di compensazione" per tutte le segnalazioni spontanee di reazioni avverse: gli operatori sanitari e i cittadini devono continuare a segnalare tali casi all'autorità competente (in Italia l'AIFA) la quale provvederà a ritrasmettere le stesse alla banca dati comunitaria *EudraVigilance*.

In Italia la rete nazionale di farmacovigilanza per la raccolta delle segnalazioni è stata istituita con il Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 (e successive modificazioni), in attuazione della direttiva comunitaria di base 2001/83/CE sopra citata. La rete, che fa capo all'AIFA, si compone, oltre che della stessa Agenzia del Farmaco, di Regioni, Unità Sanitarie Locali (ASL), ospedali e IRCCS, Aziende Farmaceutiche e di tutti gli operatori sanitari che lavorino in tali settori o in collegamento con il Servizio Sanitario Nazionale (SNN).

Tale rete, in estrema sintesi, prevede per l'operatore sanitario (e, pertanto, anche per i farmacisti) l'obbligo di trasmettere le segnalazioni di sospette reazioni avverse, tramite l'apposita scheda (Decreto del Ministero della Salute 12 dicembre 2003 - *Gazzetta Ufficiale n. 36 del 13/2/2004)* al responsabile di farmacovigilanza della ASL competente per territorio che provvede, previa verifica della completezza e della congruità dei dati, all'inserimento della segnalazione nella banca dati della rete di farmacovigilanza nazionale.

Lo stesso Decreto fa obbligo di segnalare tutte le sospette reazioni avverse (ADR) osservate, gravi (*che provocano il decesso di un individuo, o ne mettono in pericolo la vita, ne richiedono o ne prolungano il ricovero ospedaliero, provocano disabilità o incapacità persistenti o significative o comportano un'anomalia congenita o un difetto alla nascita*), non gravi, attese ed inattese (*in quest'ultimo caso, quando non sono previste nel riassunto delle caratteristiche del prodotto*) da tutti

i vaccini e dai medicinali posti sotto monitoraggio intensivo[1] ed inclusi in elenchi pubblicati periodicamente dall'AIFA.

Il Decreto, tra l'altro, forniva anche una definizione di reazione avversa (*la reazione, nociva e non intenzionale, ad un medicinale impiegato alle dosi normalmente somministrate all'uomo a scopi profilattici, diagnostici o terapeutici o per ripristinarne, correggerne o modificarne le funzioni fisiologiche*) che deve ora ritenersi sorpassata dopo la direttiva europea 2010/84/UE sopra citata che, in accordo con il Consiglio dell'Unione Europea, la modifica al fine di garantire che *copra gli effetti nocivi e non voluti conseguenti non solo all'uso autorizzato di un medicinale a dosi normali, ma anche agli errori terapeutici e agli usi non conformi alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio, incluso l'uso improprio* (es. dosaggi scorretti, errori di somministrazione, di dispensazione) *e l'abuso del medicinale*.

La stessa direttiva evidenza come sia sufficiente anche solo la *sospetta* reazione avversa collegata con un nesso causale con il medicinale. Pertanto l'espressione "sospetta reazione avversa" viene utilizzata in tutto il testo in riferimento agli obblighi di segnalazione.

La nuova direttiva europea, inoltre, rafforza il ruolo di *EudraVigilance* alla quale dovranno essere segnalate tutte le reazioni avverse e non soltanto quelle più gravi. Gli Stati membri avranno accesso ai rapporti sulle reazioni avverse di *EudraVigilance* e potranno coinvolgere pazienti e professionisti del settore sanitario nel *follow up* dei rapporti che ricevono.

9.4 L'importante significato della Farmacovigilanza attiva

Accanto al sistema di segnalazioni spontanee degli operatori sanitari sopra descritto, negli ultimi anni si è diffusa la cosiddetta farmacovigilanza attiva che consiste nella realizzazione di specifiche attività di farmacovigilanza e di informazione sulle proprietà, sull'impiego e sugli effetti indesiderati dei medicinali. Fanno parte della farmacovigilanza attiva anche progetti e iniziative tesi a migliorare le conoscenze sul profilo beneficio-rischio dell'uso dei farmaci dopo la commercializzazione.

In Italia, la legge finanziaria annuale (a partire dal 2006) destina un fondo presso l'AIFA per la realizzazione di programmi di farmacovigilanza attiva attraverso convenzioni tra l'AIFA e le Regioni secondo gli indirizzi stabiliti dalla Conferenza Stato-Regioni su proposta del Ministero della Salute.

I tipi di progetti che possono essere finanziati sono: progetti di singole regioni e progetti di valenza nazionale o multiregionali, con una regione capofila, ai quali

---

[1] *Sui medicinali e i vaccini sottoposti a monitoraggio intensivo viene periodicamente effettuata un'approfondita analisi dei dati relativi alle segnalazioni di reazioni avverse. Lo scopo di questo monitoraggio è quello di raccogliere in maniera esaustiva tutte le informazioni relative alla sicurezza dei farmaci di nuova introduzione in commercio, dei farmaci per cui sussistono delle particolari problematiche di farmacovigilanza o per i quali sia stata approvata una modifica sostanziale delle condizioni di impiego (estensione delle indicazioni terapeutiche, cambio di dosaggio o di forma farmaceutica).*

le singole regioni possono aderire. L'accordo approvato nel 2010, ad esempio, ha previsto in particolare il finanziamento per i seguenti obiettivi:

- Studio delle reazioni avverse ai farmaci, inteso sia come crescita della segnalazione spontanea sia come promozione di studi epidemiologici *ad hoc*. Tali attività possono comprendere:
  - monitoraggio attivo delle nuove campagne vaccinali (es. HPV, in collaborazione con ISS);
  - monitoraggio ADR in ospedale (es. ADR in Pediatria);
  - attuazione di programmi volti a ridurre il *rischio da farmaci* in ospedale e sul territorio;
  - sviluppo e potenziamento dei Centri Regionali di Farmacovigilanza.
- Valutazione dell'uso dei farmaci in ambito sia territoriale sia ospedaliero, finalizzata a studiare i determinanti dell'uso e definire la reportistica per i medici (rapporti regionali, per medico/gruppi di medici, ospedalieri). Obiettivo deve essere quello di potenziare le attività di analisi della prescrizione e della spesa farmaceutica a livello regionale. Tali attività comprendono:
  - monitoraggio della spesa e delle prescrizioni;
  - realizzazione di un report annuale sull'andamento della prescrizione regionale;
  - degli effetti delle misure regolatorie in termini di modifica degli atteggiamenti prescrittivi (progetti sovraregionali);
  - promozione dell'appropriatezza dell'uso dei farmaci, attraverso sia l'individuazione di indicatori sia l'adozione di interventi tesi a migliorare l'uso dei farmaci.
- Informazione indipendente e formazione, per favorire l'integrazione fra le diverse iniziative presenti a livello regionale e centrale e sostenere nuove iniziative in Regioni con minore esperienza. Obiettivo è la creazione di una rete di Centri di Informazione sul Farmaco, collegati con l'AIFA.
- Istituzione del Centro di Informazione sul Farmaco, previsto dalla Legge n. 326/04 istitutiva dell'AIFA, per la realizzazione di una rete coordinata dei servizi di informazione sul farmaco a livello regionale. Sulla base di un progetto definito sarà quindi possibile presentare una proposta per la realizzazione di una rete di Servizi di Informazione e Documentazione regionali sviluppati a partire dalle migliori esperienze fino ad oggi attuate in tema di informazione indipendente.
- Potenziamento dell'attività di Farmacovigilanza dei Comitati Etici nelle sperimentazioni cliniche.

9.5 Farmacovigilanza attiva: un esempio pratico

Una rete di Farmacovigilanza efficiente può dare un contributo importantissimo ad un uso più sicuro e responsabile dei farmaci e, di conseguenza, incidere positivamente sulla tutela della salute pubblica.

A dimostrazione dell'importanza di tale obiettivo, può essere opportuno presentare i risultati del progetto di farmacovigilanza che la Federazione degli Ordini dei Farmacisti Italiani (FOFI) ha realizzato al fine di coinvolgere sempre di più il farmacista nel processo di segnalazione di sospette reazioni avverse.

Attraverso il portale internet della stessa Federazione, infatti, è stato realizzato un sistema di trasmissione delle schede di ADR al responsabile territoriale della ASL competente nel territorio. Nei primi anni di sviluppo del sistema (2007-2010) si sono registrate un totale di 104 segnalazioni provenienti per lo più da farmacisti che operano nelle farmacie convenzionate.

Se tale numero può sembrare esiguo, si deve ricordare, tuttavia, che nel 2004 le segnalazioni totali dei farmacisti alla rete nazionale di farmacovigilanza sono state complessivamente 138 e nel 2005 sono salite a 142 *(fonte notiziario AIFA "Reazioni" n. 12 maggio 2009)*. Inoltre, se negli ultimi anni l'apporto del farmacista in generale è nettamente aumentato (1.709 nel - 2009 *fonte notiziario AIFA "Reazioni" n. 17 luglio 2010)* occorre evidenziare come la cultura della farmacovigilanza è già ampiamente presente negli ospedali (il 70% delle segnalazioni 2009 è pervenuta da farmacisti ospedalieri), mentre rimane tutta da sviluppare nell'ambito delle farmacie convenzionate dove si colloca questo specifico progetto della Federazione.

Tale progetto ha fatto registrare le seguenti percentuali di segnalazione da parte dei diversi operatori sanitari: i farmacisti 11,7%; infermieri 4%; pediatri 2%; medici di medicina generale 12% e medici ospedalieri 52%.

Tornando ai dati raccolti dalla Federazione e analizzati nel novembre del 2009 dal Gruppo di lavoro per la Farmacovigilanza coordinato dall'Ordine dei Farmacisti delle province di Milano, Lodi, Monza e Brianza, si può evidenziare che:

- tra le 104 segnalazioni, 6 sono relative a prodotti sottoposti a monitoraggio intensivo, 3 classificate come gravi (di cui una per farmaco OTC), 4 relative a pazienti pediatrici (tra 0 e 4 anni di età) e una riguardante un prodotto SOP;
- le classi di farmaci maggiormente interessate dalle segnalazioni si sono rivelate i FANS, gli antibiotici e gli anti-coagulanti, anche se il ventaglio di prodotti rilevati dall'analisi delle schede risulta essere decisamente più ampio; negli ultimi anni infatti, anche le classi OSP1 ed OSP2 hanno prodotto segnalazioni di una certa rilevanza;
- le reazioni avverse comprendevano schematicamente reazioni cutanee (40,59%), reazioni sistemiche, come ad esempio malessere generale, cefalea, alterazione temperatura corporea (27,72%), reazioni che hanno interessato l'apparato gastro-enterico (7,92%), l'apparato respiratorio (7,92%), l'apparato cardio-vascolare (3,96%), l'apparato muscolo-scheletrico (2,97%). Altre reazioni di vario tipo (apparati uro-genitale, oculare, neurologico) hanno dato il 8,91%. Per quanto riguarda le fasce di età dei

pazienti che hanno lamentato reazioni avverse da farmaci si possono esprimere i seguenti dati:

- 0-17 anni: 6,73%
- 18-65 anni: 58,65%
- oltre 65 anni: 34,62%

A conferma della validità del campione raccolto con tale progetto, anche i dati complessivi monitorati dall'AIFA confermano che le principali segnalazioni riguardano soprattutto patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (21%), seguono quelle riguardanti le patologie sistemiche (17%), e gastrointestinali (12%).

Bibliografia

Intesa della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le province autonome di Trento e Bolzano - 20 marzo 2008 concernente la gestione del rischio clinico e la sicurezza dei pazienti e delle cure ai sensi dell''articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131.

Decreto 11 dicembre 2009.Istituzione del sistema informativo per il monitoraggio degli errori in sanità. (10A00120) (G.U. Serie Generale n. 8 del 12 gennaio 2010).

http://www.salute.gov.it/qualita/paginaInternaQualita.jsp?id=238&menu=sicurezza

D.Lgs. 14 dicembre 1992, n. 507

D.Lgs. 24 febbraio 1997, n. 46

D.Lgs. 8 settembre 2000, n. 332

Circolare della Direzione Generale Farmaci e Dispositivi Medici 27 luglio 2004

Decreto 15 novembre 2005: "Approvazione dei modelli di schede di segnalazioni di incidenti o mancati incidenti, che coinvolgono DM, AIMD e e IVD".

D.Lgs. 25 gennaio 2010, n. 37

Nota prot. Direzione Generale Farmaci e Dispositivi Medici.V/P/43330/l.1.b.f.2 del 10.12.2008

Gruppo di lavoro per la Farmacovigilanza coordinato dall'Ordine dei Farmacisti delle province di Milano, Lodi, Monza e Brianza, Report farmacovigilanza, Milano, novembre 2010

AIFA, Reazioni, Roma n. 12 maggio 2009

AIFA, Reazioni, Roma n. 17 luglio 2010

AIFA, Reazioni, Roma n. 16 febbraio 2010

CAPITOLO 10 - IL MONITORAGGIO

10. Monitoraggio

10.1 Monitoraggio del paziente oncologico: le competenze dell'infermiere

L'infermiere riveste un ruolo importante nella gestione del paziente oncologico nelle seguenti fasi della malattia: diagnosi, trattamento chirurgico, medico, radioterapico, *follow-up*, palliazione, fine vita.

L'assistenza infermieristica è servizio alla persona, alla famiglia e alla collettività. Si realizza attraverso interventi specifici, autonomi e complementari di natura intellettuale, tecnico-scientifica, gestionale, relazionale ed educativa. In particolare l'assistenza infermieristica in oncologia è un processo complesso perché richiede notevoli capacità relazionali, una formazione specialistica adeguata ed esperienza.

L'infermiere concorre a promuovere le migliori condizioni di sicurezza dell'assistito e dei familiari e lo sviluppo della cultura dell'imparare dall'errore, partecipando direttamente alle iniziative per la gestione del rischio clinico.

Pertanto, l'infermiere deve eseguire diversi controlli durante le fasi del trattamento chemioterapico e precisamente:

Prima della terapia è necessario:

- verificare la corrispondenza tra diagnosi, piano terapeutico, protocollo;
- verificare peso, altezza, superficie corporea, *performance status*;
- controllare esami di laboratorio;
- verificare precedenti tossicità che possono avere un impatto negativo con il trattamento attuale;
- chiedere al paziente se assume farmaci da banco o fa ricorso alla medicina complementare e alternativa;
- controllare parametri specifici in base al tipo di trattamento;
- verificare l'assunzione dei farmaci prescritti il giorno prima della terapia;
- controllare l'integrità cutanea nei siti di precedenti somministrazioni endovenose e verificare la pervietà e il corretto funzionamento di catetere venosi centrali;
- verificare nel paziente meccanismi di adattamento, livelli di ansia, problemi culturali;
- valutare problematiche psichiatriche.

Durante la terapia è necessario:

- monitorare parametri vitali e specifici (PA,FC,TC, diuresi, pH urinario, ematuria);

- controllare accesso venoso;
- osservare modificazioni oggettive dello stato del paziente;
- educare il paziente a riferire ogni variazione soggettiva del suo stato generale.

Dopo la terapia è determinante**:**
- educare paziente e familiari;
- accertarsi della compliance relativa alle prescrizioni mediche;
- monitorare a distanza.

10.2 Gli errori di monitoraggio nella pratica infermieristica

Per la sicurezza e la qualità delle cure è essenziale effettuare un monitoraggio costante dei parametri e della sintomatologia del paziente: valori pressori, ritmo cardiaco, presenza di edemi, alterazioni degli esami ematici, condizioni psicologiche e neurologiche.

Di seguito vengono indicate le principali cause, le relative conseguenze e le azioni per prevenire gli errori di monitoraggio dei parametri sopra descritti:

Cause
- scarsa esperienza del personale infermieristico
- eccessivi carichi di lavoro
- prescrizioni mediche poco chiare
- mancanza di standardizzazione delle procedure

Conseguenze
- sovra/sottodosaggio dei chemioterapici
- tossicità d'organo
- eventi avversi
- danni tissutali (cute, tendini, muscoli) o di altra natura da mancato o errato monitoraggio della somministrazione endovenosa dei chemioterapici

Azioni
- formazione e aggiornamento continuo del personale infermieristico
- standardizzazione delle procedure
- educazione e coinvolgimento del paziente e dei familiari

La stretta collaborazione tra medici, infermieri e farmacisti è fondamentale per la programmazione e valutazione della corretta terapia e per l'identificazione tempestiva dei bisogni assistenziali del paziente.

10.3 Tossicità organo-specifica: aspetti generali.

I farmaci chemioterapici utilizzati nella terapia delle neoplasie solide umane rappresentano ancora una delle principali armi disponibili; tuttavia queste terapie sono gravate da numerosi effetti collaterali e tossicità organo-specifiche che, se non correttamente gestite, possono precludere il raggiungimento dello scopo della terapia. Di seguito vengono illustrate sinteticamente le principali tossicità organo-specifiche dei più comuni agenti chemioterapici.

CARDIOTOSSICITA'

I chemioterapici più frequentemente implicati in questo genere di tossicità sono i farmaci appartenenti alla classe delle antracicline (adriamicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina), la bleomicina, la mitomicina C e il mitoxantrone. Tale danno sembra essere dovuto a numerosi meccanismi tra i quali l'apoptosi, l'alterazione dell'omeostasi del ferro e del calcio sia a livello mitocondriale che sarcoplasmatico, la disfunzione mitocondriale. L'evento comune scatenante sarebbe lo stress ossidativo generato dalla produzione di specie reattive dell'ossigeno indotta dal farmaco, con conseguente fibrosi e necrosi del miocardio.

Prima di iniziare qualsiasi trattamento con un farmaco potenzialmente cardiotossico occorre esaminare i fattori di rischio per lo sviluppo di tale tossicità in ciascun paziente. Una sorveglianza di tipo ecocardiografico è raccomandata per tutti i pazienti trattati con antracicline.

Le Linee Guida sviluppate per prevenire la cardiotossicità da antineoplastici consigliano di misurare routinariamente la frazione di eiezione del ventricolo sinistro, valutare con attenzione i fattori di rischio del singolo paziente, non superare le dosi cumulative specifiche per ogni sostanza ed evitare la somministrazione contemporanea di più farmaci potenzialmente cardiotossici. Tra i farmaci studiati per ridurre il rischio di tale tossicità l'unico ad oggi registrato dalla FDA è il dexrazoxano.

Anche gli agenti alchilanti possono determinare cardiotossicità ed in particolare la ciclofosfamide ad alte dosi può causare un infarto miocardico massivo con emorragia interstiziale, edema e versamento pericardico di rapida insorgenza; nel caso dell'ifosfamide ad alte dosi, invece, tale complicanza è assai più rara (<5%) e la tossicità cardiaca si manifesta soprattutto con alterazioni del ritmo (fibrillazione atriale, bradicardia, alterazioni aspecifiche del tratto S-T).

Gli alcaloidi della vinca ed i loro derivati semisintetici (vinblastina soprattutto, ma anche vincristina e vinorelbina) possono anch'essi danneggiare il miocardio. Tale tipo di tossicità si manifesta prevalentemente con ipertensione arteriosa, dolori precordiali associati ad alterazioni elettrocardiografiche compatibili con ischemia miocardica ed infarto miocardico acuto; il meccanismo patogenetico sembra essere di tipo vasocostrittivo.

Tra le sostanze attive sul sistema microtubulare anche i taxani (paclitaxel e docetaxel) possono avere azione tossica a livello cardiaco; essa si manifesta principalmente con disturbi del ritmo (tachicardia, flutter e/o fibrillazione, bradicardia di solito transitoria, raramente blocchi di tipo Mobitz I e II e BAV).

Gli antimetaboliti come il 5-fluorouracile o la capecitabina (analogo del precedente in formulazione orale) possono causare un dolore precordiale di tipo anginoso o aspecifico, mentre sono assai più rare le aritmie atriali e/o ventricolari o veri e propri eventi ischemici cardiaci. Tale genere di complicanze sembrano più frequenti con l'infusione continua del 5-FU (e con la capecitabina che mima tale modalità di somministrazione).

TOSSICITA' POLMONARE

Gli antibiotici antitumorali (bleomicina, mitomicina C), alchilanti (busulfan, ciclofosfamide, clorambucil, melfalan), alcaloidi della vinca (vinblastina, vinorelbina), antimetaboliti (methotrexate, gemcitabina, fludarabina), nitrosuree (carmustina, lomustina) sono interessati a questo tipo di tossicità.

La bleomicina viene inattivata dalla bleomicina-idrolasi, enzima particolarmente espressa a livello epatico, splenico, del midollo osseo e dell'intestino. Di contro, tale enzima è poco espressa a livello cutaneo e polmonare dove la bleomicina esplica la maggior parte dei suoi effetti collaterali. La tossicità dose-limitante del farmaco è quella polmonare e possono verificarsi diverse sindromi a questo livello: una bronchiolite obliterante con polmonite, una sindrome eosinofila da ipersensibilità, una polmonite interstiziale che può portare a fibrosi. Quest'ultima si verifica in una percentuale compresa tra 0 e 46% dei pazienti sottoposti a schemi di terapia contenenti bleomicina, in base ai criteri utilizzati per la diagnosi. La mortalità legata a tale complicanza del trattamento è del 3% circa. Tra le varie strategie studiate per monitorare la funzionalità polmonare la maggior parte degli autori concorda sulla necessità di interrompere la terapia quando la DLCO scende di più del 40% o al 60% del valore pre-trattamento; altri parametri da valutare sono il *Current Volume* e la *Total Lung Capacity*. La migliore strategia di prevenzione della polmonite indotta da bleomicina, ad oggi, è cercare di diminuire le dosi cumulative; in particolare, nella chemioterapia di combinazione delle neoplasie testicolari disseminate a buona prognosi, tale dose è pari a 270 mg.

Sembra essere ragionevole l'utilizzo di corticosteroidi quando i sintomi polmonari si sviluppano improvvisamente durante il trattamento con la bleomicina per l'alta probabilità, in tale condizione, di trovarsi di fronte ad una bronchiolite obliterante o ad una polmonite eosinofila da ipersensibilità. Qualora invece i sintomi si sviluppino più gradualmente e siano compatibili con una diagnosi di polmonite da bleomicina, i dati relativi all'utilizzo della terapia steroidea non sono conclusivi.

TOSSICITA' A CARICO DELL'APPARATO URINARIO

I chemioterapici gravati da un maggior profilo di tossicità a livello urinario rientrano nelle famiglie degli alchilanti (ciclofosfamide, ifosfamide), degli antibiotici antitumorali non antraciclinici (mitomicina C), dei derivati del platino (cisplatino, carboplatino), degli antimetaboliti (methotrexate, gemcitabina, fludarabina) e delle nitrosuree (streptozocina, carmustina, lomustina).

La ciclofosfamide e l'ifosfamide vengono utilizzati diffusamente nel trattamento di neoplasie ematologiche e solide (in particolare tumori mammari e sarcomi dei tessuti molli, rispettivamente). Gli effetti collaterali uro-genitali rappresentano il maggior fattore limitante il loro utilizzo. Essi variano da sintomi di tipo irritativo (pollachiuria, disuria, urgenza minzionale) al dolore sovrapubico con stranguria e microematuria fino a cistiti emorragiche di notevole gravità. Sono inoltre stati riportati casi di fibrosi vescicale, necrosi e contratture della parete

della vescica, reflusso vescico-ureterale. Se somministrati da soli questi farmaci causano una cistite emorragica nel 68% dei pazienti con un tasso di mortalità da emorragia incontrollabile del 4%; la profilassi con Mesna® (2-mercaptoeptano sulfonato) ha ridotto l'incidenza della cistite emorragica al 5%. La tossicità urinaria di questi farmaci non è legata direttamente alla loro attività alchilante ma alla formazione di 4-idrossi metaboliti in particolare l'acroleina, generata tramite idrossilazione epatica.

Il Mesna®, utilizzato in profilassi, lega l'acroleina evitando che essa possa entrare all'interno delle cellule del sistema urinario e si è dimostrato in grado di prevenire il danno vescicale causato dalla somministrazione di alchilanti.

I derivati del platino possono indurre un danno prevalentemente a livello renale con quadri clinici che comprendono l'insufficienza renale acuta, una riduzione della filtrazione glomerulare e alterazioni dell'equilibrio elettrolitico (ipomagnesiemia, ipocalcemia, iposodiemia in particolare).

Circa il 20% dei pazienti che ricevono cisplatino ad alte dosi sviluppa una danno renale grave. Nonostante i farmaci in grado di danneggiare il DNA agiscano solitamente sulle cellule in proliferazione, il cisplatino danneggia selettivamente le cellule quiescenti del tubulo prossimale.

Parte di tale danno è spiegata dall'infiammazione, dallo stress ossidativo e dall'apoptosi. Il cisplatino entra nelle cellule del tubulo renale attraverso trasportatori come l'OCT2 (*organic cation transporter 2*) e raggiunge una concentrazione di circa 5 volte superiore rispetto a quella ematica.

Affinché il Cisplatino espleti la sua azione nefrotossica esso deve essere convertito in alcuni suoi metaboliti i quali causano lesioni tubulo-interstiziali; talvolta può verificarsi una necrosi tubulare acuta con una severità direttamente proporzionale alle dosi somministrate, alla concentrazione raggiunta dal farmaco ed al tempo di esposizione dell'epitelio tubulare allo stesso. I rischi sono ridotti da una idratazione abbondante prima e dopo l'infusione del cisplatino con diuresi facilitata dalla contemporanea somministrazione di mannitolo ed evitando di assumere altri farmaci nefrotossici come ad esempio alcuni antibiotici o i mezzi di contrasto radiologici.

TOSSICITA' GASTROENTERICA

La tossicità gastroenterica (che si manifesta principalmente con nausea, vomito, diarrea, stomatite) è una comune complicanza dei trattamenti chemioterapici. I farmaci con il più alto potere emetizzante (in grado cioè di causare vomito in più del 90% dei soggetti ai quali vengono somministrati) sono actinomicina D, carmustina (a dosi > 250 mg/m2), cisplatino, ciclofosfamide (a dosi > 1500 mg/m2), dacarbazina (a dosi > 500 mg/m2), mecloretamina, procarbazina e streptozocina. Numerosi farmaci sono oggi disponibili per controllare tale effetto collaterale; tra questi i corticosteroidi, i procinetici, gli antagonisti della serotonina e della neurokina 1.

La mucosite rappresenta un'altra frequente complicanza di molti regimi chemioterapici. La regione più colpita è quella orale anche se il danno alle mucose

può interessare qualunque porzione dell'apparato gastroenterico.

I farmaci più coinvolti in questo tipo di tossicità sono gli antibiotici antitumorali antraciclinici (adriamicina, epirubicina, actinomicina D), gli antimetaboliti (5-fluorouracile, methotrexate), i taxani (paclitaxel, docetaxel).

Il quadro clinico è molto vario ma talvolta è così grave da rendere necessaria la sospensione del trattamento; il sintomo più frequente è il dolore con disfagia di vario grado condizionante spesso la capacità di alimentarsi.

E' molto importante sia prevenzione (accurata igiene orale, sciacqui con bicarbonato di sodio, controlli odontoiatrici se presenti parodontopatie) sia la gestione delle eventuali complicazioni (supporto nutrizionale, anestetici locali o sistemici, terapia antimicotica o antibatterica in caso di sovrainfezioni, fattori di crescita midollari in caso di neutropenia).

I chemioterapici che più frequentemente causano diarrea sono antimetaboliti (5-azacitidina, capecitabina. 5-fluorouracile, methotrexate), derivati del platino (oxaliplatino), inibitori della timidilato sintetasi (raltitrexed, Tomudex®), camptotecine (irinotecan, topotecan) ed inibitori dell'EGFR (erlotinib, gefitinib, imatinib). La diarrea rappresenta la tossicità dose-limitante, insieme alla tossicità cutanea, del trattamento con 5-FU in infusione continua e con capecitabina.

Il trattamento di scelta è la loperamide (4 mg dopo la prima scarica, 2 mg dopo ogni scarica); per forme più gravi può anche essere utilizzata l'octreotide. Necessario in questi pazienti è inoltre il controllo dello stato di idratazione e dell'equilibrio elettrolitico.

TOSSICITA' EPATICA

Tra gli antineoplastici che con più frequenza possono causare una tossicità epatica occorre citare gli antimetaboliti (methotrexate, gemcitabina, 6-mercaptopurina, Ara-C, fluoropirimidine), la L-asparaginasi, gli alchilanti (ciclofosfamide, busulfan), l'etoposide, l'actinomicina D e le nitrosuree (carmustina ad alte dosi, streptozocina, lomustina).

Fattori di rischio per lo sviluppo di questo tipo di tossicità includono la dose somministrata, l'uso contemporaneo di altri farmaci epatotossici, l'anamnesi positiva per patologia epatica, una alterata funzionalità epatica, co-morbilità (come alcolismo, diabete, obesità) e l'età. Il quadro clinico più comune è costituito da alterazioni transitorie della funzionalità epatica spesso asintomatiche; raramente può instaurarsi una sclerosi biliare che comporta l'irreversibilità del quadro con fibrosi cronica non evolutiva.

TOSSICITA' NEUROLOGICA

La tossicità neurologica si verifica più frequentemente quando si utilizzano farmaci appartenenti alle famiglie degli alcaloidi della vinca (vinblastina, vincristina, vinorelbina), dei taxani (paclitaxel, docetaxel), derivati del platino (cisplatino, oxaliplatino), degli alchilanti (ifosfamide), degli alchilanti (methotrexate, Ara-C, 5-fluorouracile, fludarabina). I quadri clinici riguardano più frequentemente il SNP (parestesie

ed ipoestesia, riduzione dei riflessi osteo-tendinei, ipostenia e disturbi motori fino alla paralisi; danno a livello dei nervi cranici con diplopia, fotofobia, ptosi palpebrale, paralisi trigeminale e facciale, disfonia; disautonomie che si traducono in stipsi, dolori e coliche addominali, ileo paralitico, atonia vescicale, ipotensione ortostatica, impotenza) ovvero il SNC (allucinazioni, depressione, agitazione, convulsioni, SIADH).

TOSSICITA' GONADICA

La sterilità può essere il risultato dell'effetto additivo di farmaci con diversi spettri di tossicità ed anche l'associazione con trattamenti radioterapici può contribuire ulteriormente a determinare una tossicità gonadica.

Nel sesso maschile i farmaci con il maggior potenziale di tossicità gonadica sono gli alchilanti (ciclofosfamide, clorambucile, ifosfamide, mostarde azotate, procarbazina), le nitrosuree (carmustina, lomustina) e i derivati del platino (cisplatino, carboplatino). Gli alchilanti e il cisplatino sono i citostatici a maggior rischio di indurre sterilità; il trattamento con nitrosuree è in genere associato ad una prolungata azoospermia. Gli antimetaboliti e le antracicline sono più spesso associati a tossicità transitorie. I quadri clinici comprendono ipo-azoospermia, dispermia, disturbi dell'eiaculazione, alterazioni della libido, ginecomastia ed impotenza. Anche per quanto riguarda il sesso femminile gli alchilanti e le nitrosuree sono i farmaci gravati dal maggior effetto tossico a livello gonadico.

Il quadro clinico nella donna è rappresentato principalmente da sterilità e diminuzione o perdita della libido, inoltre si sviluppa una amenorrea iatrogenica transitoria o permanente.

TOSSICITA' CUTANEA

I farmaci in grado di causare tossicità cutanea sono principalmente gli antibiotici antitumorali (antracicline, doxorubicina liposomiale, actinomicina D, bleomicina), gli alchilanti (busulfan, ciclofosfamide,tio-TEPA), gli antimetaboliti (capecitabina, 5-fluorouracile, gemcitabina/methotrexate), nitrosuree (carmustina, lomustina), taxani (docetaxel, paclitaxel).

La tossicità da paclitaxel e da antracicline si manifesta principalmente con alterazioni ungueali (distrofia, anomala pigmentazione, maggiore fragilità); nel 10-12% dei pazienti in terapia con docetaxel si sviluppa una tossicità cutanea caratterizzata da rash maculo-papulare eritematoso o pruriginoso. Il 5-fluorouracile in infusione continua e la capecitabina possono dare una *hand-foot syndrome* che si manifesta con intorpidimento delle mani e dei piedi, disestesia e parestesie, formicolii e dolori di tipo parestesico associate a edema della punta delle dita, cute traslucida ed eritematosa, desquamazione, vescicole e fissurazione.

L'alopecia è frequente quando vengono utilizzate antracicline (adriamicina, epirubicina, daunorubicina, actinomicina D), alchilanti (ciclofosfamide, ifosfamide), taxani (docetaxel, paclitaxel). Tale tipo di tossicità è nella maggior parte reversibile (con risoluzione a 2-3 mesi dal termine del trattamento) ma è una delle più temute dai pazienti e più frequentemente causa di stress psicologico.

10.4 Esempi pratici di interazione farmacologica

In letteratura sono presenti numerosi esempi d'interazione tra farmaci con gravi conseguenze per i pazienti e almeno un terzo delle reazioni avverse sono causate da interazioni tra farmaci. Nella pratica clinica attuale, spesso, le interazioni tra farmaci sono sottovalutate e in alcuni casi non possono essere evitate.

Il farmacista, in qualità di esperto del farmaco, può essere di supporto ai clinici nell'individuare le interazioni severe clinicamente rilevanti che possono compromettere gli obiettivi terapeutici. Gli effetti potenziali delle interazioni possono essere previsti ed evitati in base alle proprietà del medicinale, la via di somministrazione ed il profilo clinico/genetico del paziente, attuando un attento monitoraggio con aggiustamento del dosaggio o scegliendo alternative terapeutiche. E' sempre opportuno valutare il substrato enzimatico (Citocromo P-450 e substrati della glicoproteina-P e la capacità del farmaco di essere induttore o inibitore) per le interazioni di tipo farmacocinetico; la competizione per lo stesso sito d'azione, per le interazioni di tipo farmacodinamico e le interazioni fisico-chimiche, per le interazioni farmaceutiche.

Un interessante esempio d'interazione è quello che può aver luogo fra i macrolidi e numerosi altri medicinali (warfarin, statine, derivati dell'ergot e alcuni anticonvulsivanti); l'interazione è di tipo farmacocinetico in quanto i macrolidi sono in grado di inibire l'attività di alcune isoforme del CYP (in particolare le 3A, e la 3A4 soprattutto) e della glicoproteina-P (a livello sia renale sia intestinale), rallentandone quindi il metabolismo e aumentandone la tossicità. In particolare macrolidi e statine sono ad alto rischio di miopatia e rabdomiolisi.

Altri esempi di interazioni riportate in letteratura riguardano:

- Chinolonici e Warfarin: Ciprofloxacina in parte spiazza il Warfarin dal legame con le proteine plasmatiche, ma soprattutto inibisce il suo metabolismo a livello citocromiale
- Eritromicina e Carbamazepina: la Carbamazepina è substrato inibitore e induttore di 3A4. L'Eritromicina è substrato e potente inibitore di 3A4; infatti mentre aumenta la Carbamazepina nel sangue, si riduce il livello dell'Eritromicina.
- Potassio + diuretici risparmiatori di potassio: iperkaliemia.
- Eparine e Salicilati ad alti dosi: rischio di sanguinamento.
- Inibitori MAO e oppioidi: rischio di eventi avversi al SNC.
- Diuretici e glucocorticoidi: rischio di ipokaliemia.
- ACE Inibitori e FANS: diminuisce l'effetto antipertensivo.
- Beta bloccanti e insulina: rischio di ipoglicemia.

Bibliografia

Il Codice Deontologico dell'infermiere 2009 art. 2 http://www.ipasvi.it/professione

Il Codice Deontologico dell'infermiere 2009 art. 29 http://www.ipasvi.it/professione

Carrington C, Stone L, Koczwara B, et altri Clinical Oncology Society of Australia; Guidelines for Safe Prescribing, Dispensing and Administration of Cancer Chemotherapy Asia Pac J Clin Oncol. 2010 Sep;6(3):220-37.

Jacobson J.O., Polovich M., McNiff K. et altri American Society of Clinical Oncology/ Oncology Nursing Society; Chemotherapy Administration Safety Standards J Clin Oncol 2009 Nov 10;27(32):5469-75.

Il Codice Deontologico dell'infermiere 2009 art. 2 http://www.ipasvi.it/professione

Il Codice Deontologico dell'infermiere 2009 art. 29 http://www.ipasvi.it/professione

Carrington C, Stone L, Koczwara B, et altri Clinical Oncology Society of Australia; Guidelines for Safe Prescribing, Dispensing and Administration of Cancer Chemotherapy Asia Pac J Clin Oncol. 2010 Sep;6(3):220-37.

Jacobson J.O., Polovich M., McNiff K. et altri American Society of Clinical Oncology/ Oncology Nursing Society; Chemotherapy Administration Safety Standards

J Clin Oncol 2009 Nov 10;27(32):5469-75

Geiger S, Lange V, Suhl P et al., "Anticancer therapy induced cardiotoxicity: review of the literature", Anti-Cancer Drugs 2010; 21: 578-590

Korkmaz A, Topal T, Oter S, "Pathophysiological aspects of cyclophosphamide and ifosfamide induced hemorragic cystitis; impllication of reactive oxygen and nitrogen species as well as PARP activation", Cell Bio Toxicol 2007; 23: 303-312

Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N et al., "Cisplatin nephrotoxicity: a review", Am J Med Sci 2007; 334 (2): 115-124

Sleiffer S, "Bleomycin-induced pneumonitis", CHEST 2001; 120: 617-624

Bonadonna G, Robustelli della Cuna G, Valagussa P, "Medicina oncologica", VIII edizione, Elsevier Masson

CAPITOLO 11 - LA DIMISSIONE

11. Dimissione

11.1 L'Assistenza Farmaceutica nella Dimissione e nella Continuità Ospedale-Territorio (H-T)

Nell'attuale concezione e struttura dei Servizi Sanitari l'ospedale è concepito come area della terapia intensiva e delle acuzie, mentre al territorio viene affidata la gestione della cronicità.

Di conseguenza, in riferimento al *setting* assistenziale, si delineano sostanzialmente tre ambiti della terapia farmacologica:

- l'Area H, ovvero della terapia intensiva ed esclusivamente ospedaliera, con strumento di riferimento il Prontuario Terapeutico Ospedaliero (PTO);
- l'Area H-T, della continuità terapeutica, con il Prontuario della distribuzione diretta per la presa in carico e la continuità assistenziale Ospedale-Territorio (PH-T), nel quale sono inclusi farmaci che necessitano di un controllo periodico da parte della struttura specialistica;
- l'Area T, della cronicità o delle terapie a breve termine, con prescrizioni da parte dei medici di medicina generale (MMG) e pediatri di libera scelta tramite il Prontuario Farmaceutico Nazionale (PFN).

I tre ambiti della terapia farmacologica, tuttavia, non possono intendersi a comparti stagni in quanto l'uno influenza gli altri dal punto di vista terapeutico, degli oneri economici, dei modelli assistenziali, e delle norme che li regolamentano.

La Legge n. 405/2001, infatti, ha introdotto modalità alternative di distribuzione diretta dei farmaci, rispetto al consueto canale delle farmacie convenzionate, con l'obiettivo di garantire la necessaria continuità assistenziale tra ospedale e territorio.

La distribuzione diretta, infatti, riguarda l'erogazione di medicinali:

- **al primo ciclo terapeutico** per il periodo immediatamente successivo alla dimissione dal ricovero ospedaliero o alla visita specialistica ambulatoriale. Si tratta, in genere, di medicinali di classe A ed H, inclusi nel PTO e prescritti nel rispetto delle indicazioni autorizzate e delle note AIFA. Sono esclusi i medicinali di classe C e gli stupefacenti (un programma a parte riguarda la terapia del dolore per i malati oncologici);
- necessari al trattamento dei pazienti in **assistenza domiciliare, residenziale e semiresidenziale**;
- che richiedono un **controllo ricorrente del paziente.** Si tratta, in genere,

dei farmaci del PH-T. In quest'ultimo caso la distribuzione avviene secondo le seguenti modalità:

- direttamente dalle strutture sanitarie pubbliche: le Aziende Sanitarie Locali e le Aziende Ospedaliere acquistano i medicinali - secondo le condizioni di norma previste per il Servizio Sanitario Nazionale - e li distribuiscono, mediante le proprie strutture, direttamente ai pazienti per l'utilizzo al proprio domicilio;
- attraverso le farmacie convenzionate: sulla base di accordi specifici tra Regione/ASL (che acquistano i farmaci) e Distributori (grossista e/o farmacia). Tali accordi prevedono la distribuzione, tramite le farmacie convenzionate, dei medicinali al paziente, per conto del Servizio Sanitario Regionale (SSR), detta anche *distribuzione per conto (DPC*). Gli accordi prevedono, in genere, la remunerazione del servizio di distribuzione sulla base di una percentuale sul prezzo al pubblico del farmaco o di una commissione per confezione o per ricetta.

Tali forme di erogazione si sono sviluppate in modo consistente nell'arco di un decennio, a seguito di diverse disposizioni legislative volte a:

- garantire la continuità assistenziale, mediante la creazione di una nuova area terapeutica tra la terapia intensiva (ospedale) e la cronicità (medicina territoriale);
- monitorare l'appropriatezza di utilizzo di determinati medicinali;
- agevolare l'accesso ai medicinali da parte di specifiche categorie di pazienti;
- salvaguardare la gestione finanziaria del sistema sanitario nazionale, mediante il contenimento della spesa farmaceutica.

La distribuzione diretta ed il PH-T nascono, quindi, come strumenti per assicurare la continuità nel delicato momento, caratterizzato da criticità diagnostica e terapeutica, in cui il paziente dalla esigenza di un periodico *follow-up* e da accessi programmati e periodici nella struttura specialistica, viene riconsegnato dall'ospedale al proprio domicilio.

In conseguenza di ciò il PH-T non scaturisce prioritariamente dalla necessità di un contenimento della spesa, anche se la dimensione economica ha assunto spesso una rilevanza maggiore, almeno in termini di priorità, ma dalla esigenza di adeguamento delle strategie assistenziali ai processi di trasformazione in Sanità, senza destrutturare l'attuale sistema distributivo intermedio e finale.

Nell'ambito della distribuzione diretta dei medicinali, in particolare ai pazienti in dimissione, infatti, possono essere perseguiti e raggiunti i seguenti obiettivi:

- monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva rispetto alla diagnosi di dimissione;
- valutazione della conformità della prescrizione alle Note AIFA e della pertinenza ai piani terapeutici;

- individuazione e segnalazione di eventuali interazioni e/o reazioni/eventi avversi da farmaci ed implementazione di programmi per la sicurezza dei pazienti;
- rilievo e notifica di eventuali schemi posologici errati;
- comunicazione e informazione al paziente e a chi se ne prende cura, relativamente alla terapia su eventuale dispensazione di prodotti commerciali equivalenti; principali indicazioni d'uso; modi e tempi d'assunzione; corretta gestione dei farmaci al domicilio, dal trasporto a casa fino allo smaltimento, soprattutto nel caso di particolari terapie (farmaci antiblastici); avvertenze, effetti collaterali e qualunque altra informazione o consiglio che possano aumentarne la *compliance,* quali - ad esempio nel caso di terapie antibiotiche - l'importanza di completare il ciclo prescritto al fine di evitare una infezione debilitante o un ulteriore ricovero;
- facilitazione dell'accesso del paziente alle strutture territoriali di competenza per il proseguimento delle cure al domicilio ed informazioni necessarie a garantire la continuità assistenziale e ad evitare disagi;
- governo delle ricadute sia economiche sia di appropriatezza che le prescrizioni ospedaliere possono determinare sulla farmaceutica convenzionata;
- attivazione di indagini farmacoeconomiche e farmaco-epidemiologiche a seguito dei numerosi dati che la distribuzione diretta fornisce (es. File F);

Per concludere, si può affermare che in un decennio di applicazione, la distribuzione diretta dei farmaci del PTO alle dimissioni e del PH-T, ha dimostrato di avere una valenza non solo per la riduzione della spesa farmaceutica ma soprattutto per la garanzia di continuità farmaco terapeutica territorio-ospedale-territorio e per la sicurezza delle terapie farmacologiche prescritte in ambito specialistico e somministrate a livello domiciliare.

Anche in questo contesto il Farmacista di Dipartimento è la figura professionale più idonea a supportare il personale di reparto nella gestione della terapia farmacologica al paziente in dimissione, contribuendo alla valutazione dei casi clinici in modo multidisciplinare; al monitoraggio delle lettere di dimissione per risolvere eventuali criticità nella gestione dei farmaci da somministrare al domicilio; all'invio al MMG di una prescrizione chiara e appropriata e di un paziente consapevole e correttamente informato.

Il Farmacista di Dipartimento, anche in questo delicato processo, si pone, quindi, come indispensabile figura professionale fra i vari operatori del SSN, per la promozione di percorsi di qualità e di sicurezza nell'ambito della Continuità Ospedale-Territorio.

11.2 Il couseling al paziente e l'aderenza alle terapie all'atto della dimissione

In ambito sanitario per *counseling* s'intende un rapporto interpersonale non valutativo, in cui il paziente viene aiutato a comprendere il percorso terapeutico

che gli viene raccomandato e che si concretizza nell'accoglienza dei pazienti, nell'ascolto dei loro bisogni e nella loro educazione ad una gestione consapevole ed attiva della malattia e del trattamento.

In molte esperienze estere, a livello ambulatoriale il medico ed il farmacista integrano le rispettive competenze professionali attraverso modelli validati di comunicazione, adattati in base alla tipologia di pazienti che accedono al servizio e forniscono informazioni complete e chiare sulla patologia, sul suo impatto rispetto alla qualità di vita, sulle caratteristiche e sulle motivazioni del trattamento, sottolineando che il raggiungimento degli obiettivi terapeutici dipende anche e soprattutto dalla partecipazione del paziente.

In questo contesto, è possibile identificare i fattori che possono causare la non aderenza alla terapia e cercare la strategia più funzionale per ciascun caso.

Il concetto di aderenza alla terapia va oltre quello di *compliance* ed implica che il paziente, oltre ad "essere d'accordo" con la scelta terapeutica, tenga un comportamento perfettamente corrispondente alle raccomandazioni del medico come risultato di una piena consapevolezza di tutti gli aspetti del trattamento. Ciò determina una riduzione di quei fattori negativi che ricadono, non solo sull'aumento della spesa farmaceutica senza benefici al paziente, ma anche sull'aumento della morbilità.

Quello dell'aderenza alla terapia rappresenta, pertanto, un tema particolarmente rilevante soprattutto nel trattamento di particolari tipologie di pazienti, quali ad esempio i pazienti oncologici, gli anziani, i cittadini con scarsa scolarizzazione che, per via di specifiche condizioni socio-culturali, economiche o patologiche presentano il rischio di abbandono o di scorretto utilizzo dei medicinali.

Aderenza significa iniziare e seguire la terapia prescritta, rinnovare la prescrizione, non dimenticare di prendere i medicinali, prendere la dose giusta al momento giusto, non interrompere la terapia senza il consenso del medico e prendere solo le medicine prescritte. Da una indagine dell'OMS del 2003 risulta che circa il 30-50% dei medicinali non vengono assunti secondo le indicazioni date.

Per favorire l'aderenza possono essere messe in atto delle semplici strategie, nate dalla collaborazione medico-farmacista, che possono essere utilizzate in ogni contesto: a) ridurre la complessità del regime terapeutico; b) coinvolgere la famiglia o il *caregiver*; c) comunicare chiaramente i benefici del trattamento; d) stabilire un regime terapeutico che si adatti alla routine del paziente, in monodose o a dose prolungata. Si possono, inoltre, introdurre sistemi di aiuto al paziente per favorire la memorizzazione dei tempi e delle dosi, magari attraverso istruzioni scritte con colori diversi per le diverse terapie. In letteratura si trovano molti sistemi validati di rilevazione-controllo dell'aderenza alla terapia, attraverso i quali possiamo facilmente monitorare il fenomeno.

Molte volte il paziente onco-ematologico trattato in ambulatorio ha particolari caratteristiche di fragilità, quali l'età anziana, neoplasia in stadio avanzato in trattamento con chemioterapico orale, in cui la scelta di tale approccio può essere

correlata alle caratteristiche del paziente, alla ridotta invasività della patologia o alla non effettuabilità di un trattamento per via endovenosa. In questi pazienti, il trattamento orale è considerato una valida alternativa al trattamento convenzionale, nell'ottica del mantenimento di una buona qualità di vita in un contesto palliativistico, perché fonte di minore stress e più facilmente inseribile nel contesto della vita quotidiana.

Il farmacista, per contribuire ad una migliore *compliance,* potrebbe mettere a punto del materiale informativo destinato ai pazienti, con l'obiettivo di fornire informazioni semplici, ma capaci di abbattere la differenza di consapevolezza del trattamento tra medico e paziente e di controllarne il livello di recepimento.

Per esempio, il farmacista potrebbe predisporre un libretto informativo per ciascun protocollo chemioterapico, riportante: 1) le motivazioni per le quali il trattamento è stato scelto; 2) le modalità di assunzione e di conservazione dei medicinali; 3) alcuni consigli relativi alla contemporanea assunzione di medicinali da banco, integratori, prodotti fitoterapici e cibi; 4) la gestione di eventuali effetti collaterali lievi.

Il linguaggio usato dovrebbe essere semplice e le istruzioni dovrebbero essere concepite in modo da risultare facilmente comprensibili. Il libretto dovrebbe essere sempre accompagnato da uno schema per l'assunzione della terapia, strutturato sulla base di pittogrammi intuitivi, personalizzato dal farmacista con dosaggi e tempi di assunzione all'atto della prescrizione per ciascun paziente.

Durante l'attività ambulatoriale, il farmacista potrebbe assistere alla visita medica, collaborando alla scelta del protocollo terapeutico ed alla sua periodica rivalutazione; ad ogni nuovo accesso, il farmacista potrebbe effettuare l'anamnesi farmacologica e verificare che non vi siano interazioni significative tra i medicinali assunti abitualmente dal paziente e quelli prescritti per la chemioterapia orale.

Secondo questa tipologia di approccio, dopo la visita, il farmacista dovrebbe consegnare al paziente i medicinali ed effettuare un colloquio, senza che sia necessariamente presente il medico, nel corso del quale dovrebbe spiegare al paziente le caratteristiche della terapia, le modalità ed i tempi di assunzione, gli effetti collaterali ai quali potenzialmente il paziente potrebbe essere esposto ed alcune strategie per gestirli, nelle forme più lievi, con misure legate anche allo stile di vita. Una particolare attenzione dovrebbe essere riservata ai cibi, ai prodotti fitoterapici, agli integratori ed ai medicinali da banco che potrebbero interferire con l'attività della chemioterapia.

Alla fine, il farmacista dovrebbe consegnare al paziente il libretto informativo e lo schema, perché il paziente possa avere a disposizione, anche a casa, le informazioni ricevute verbalmente al momento dell'accesso in ambulatorio. Durante il colloquio, il farmacista dovrebbe presentare il trattamento in modo che il paziente ne comprenda l'importanza e sia portato ad includere i momenti della somministrazione nel contesto della sua vita quotidiana.

Da questa esperienza, che può far emergere in ambito ambulatoriale la figura del farmacista ospedaliero come co-protagonista attivo, possono associarsi altri

tipi di valutazioni anche al di là del risvolto assistenziale: si possono fare studi sulla percezione dello stato di malattia, di ansia e di qualità della vita percepita, attraverso questionari di tipo psiconcologico e/o valutazioni di tipo farmacoeconomico, in modo da valutare, per esempio, nell'ottica della minimizzazione dei costi, l'impatto dei costi di una terapia orale rispetto ad una endovenosa.

In conclusione, il ruolo del farmacista ospedaliero, sia per le sue conoscenze prettamente tecniche che culturali, può avere in ambito ambulatoriale un ruolo d'integrazione, non soltanto per se stesso, ma anche per implementare l'efficacia e la tollerabilità della chemioterapia orale e per migliorare il *counseling* farmacologico soprattutto nei pazienti fragili.

11.3 La responsabilità professionale

La corretta gestione dei farmaci in ospedale è un processo articolato che coinvolge diversi operatori sanitari e può comportare momenti critici ed errori che possono essere superati anche grazie al coinvolgimento del farmacista; infatti, gli errori in terapia, che rappresentano la causa di danno più frequente nei pazienti ricoverati, sono eventi comunque prevenibili ed evitabili con un forte impegno di tutti i professionisti e decisori aziendali.

Il farmacista è stato definito (*European Society of Clinical Pharmacy*) come un operatore sanitario che promuove un impiego dei farmaci efficace, sicuro ed economico nell'ambito di un'organizzazione ospedaliera. Il ruolo del farmacista ospedaliero si estrinseca in diverse linee di operatività tra cui: la verifica della correttezza e dell'appropriatezza della prescrizione del medico, (riferita in particolare al dosaggio, alla compatibilità fisico-chimica, ai tempi e alle modalità di somministrazione), l'approvvigionamento, la conservazione, la distribuzione e la gestione dei farmaci, la razionalizzazione della spesa farmaceutica nonché le attività di farmacoeconomia e valutazione delle tecnologie.

L'Azienda Sanitaria ha l'obbligo di erogare prestazioni appropriate e sicure non solo per quanto attiene ai pazienti ma anche per i professionisti, nell'ottica di assicurare una efficiente organizzazione che integra il farmacista con tutti gli altri operatori sanitari anche nella discussione sulla correttezza delle prescrizione e sulle possibili interazioni farmacologiche.

Il farmacista quindi dovrebbe essere parte di un nuovo modello organizzativo che vede l'Azienda Sanitaria adeguarsi al progresso scientifico e tecnologico ma soprattutto svilupparsi ed impegnarsi intorno al paziente ed agli operatori sanitari.

Tali nuove prospettive di governo del sistema comportano un aumento delle responsabilità per il farmacista, ormai parte di un'evoluzione del sistema e di funzioni sempre più complesse, che lo vedono attore insieme con i medici e gli atri professionisti non solo della gestione terapeutica.

Infatti al farmacista vengono richieste sempre più competenze di tipo economico che consistono in un'attenta analisi di minimizzazione dei costi, compresi quelli derivati dagli eventi avversi, tramite l'analisi costo beneficio per selezionare

le diverse alternative terapeutiche più appropriate ai singoli pazienti.

Il farmacista ha l'obbligo di rispondere degli atti propri inerenti funzioni ad esso ascritte dalle normative, anche se la stretta correlazione con altri professionisti sanitari può determinare problemi d'individuazione della responsabilità del singolo; nel caso di danno cagionato al paziente nel corso della cura, si realizza una responsabilità differenziata sotto il profilo civile, penale e deontologico/disciplinare, ma anche contabile specialmente per i dipendenti di una pubblica amministrazione.

Le responsabilità immediate, per un farmacista ospedaliero, possono riguardare la distribuzione di tutti i farmaci ad esclusivo uso ospedaliero e quelli ai pazienti dimessi ex Legge n. 405/2001, l'utilizzo dei radio farmaci ex Decreto legislativo n. 219/2006, la preparazione dei farmaci antiblastici nonché lo smaltimento dei rifiuti.

A tali forme di responsabilizzazione consolidata si affiancano altri aspetti connessi sempre più all'uso dei farmaci *off label* e alla consegna dei farmaci al momento della dimissione; momenti, questi, dove il farmacista ha il dovere di comunicare ed informare, non solo gli altri professionisti sulle peculiarità dei farmaci soprattutto quelli innovativi e sulle loro proprietà, ma anche sulla verifica delle terapie già in uso in un paziente e sulla gestione della terapia a domicilio.

Nell'ottica di un'evoluzione nell'erogazione di cure che vede una sinergica ed integrata rete di professionisti che agisce in modo complementare, talora anche contestuale, potrebbero sorgere anche ipotesi di responsabilità di diversi individui o d'*équipe* sul cui inquadramento giuridico si discute sia in dottrina sia in giurisprudenza, individuando in alcuni casi in seno a tutta "l'equipe" che agisce, la responsabilità del danno cagionato e talora riuscendo ad individuare una responsabilità personale soggettiva.

Bibliografia

Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219 recante "Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE"

Legge 16 novembre 2001, n. 405 recante "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 18 settembre 2001, n. 347, recante interventi urgenti in materia di spesa sanitaria"

Codice Deontologico della professione di Farmacista approvato dal Consiglio Nazionale della Federazione degli Ordini dei Farmacisti Italiani in data 19 Giugno 2007

D.P.R. 9 ottobre 1990, n. 309 e sue modifiche e integrazioni - Testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza

Codice di Procedura Penale

CAPITOLO 12 - LA COMUNICAZIONE

12. Comunicazione

12.1 L'approccio comunicativo con il paziente e tra le diverse figure professionali

Gli interventi realizzabili per migliorare la comunicazione e facilitare il raggiungimento degli obiettivi terapeutici sono numerosi. Infatti, i pazienti che hanno un dialogo aperto con i clinici, riescono a gestire la terapia in modo più appropriato e si mostrano più motivati nella cura.

Il farmacista rappresenta il punto di unione tra medico/infermiere e paziente, facilitando i percorsi terapeutici; ha il compito di incoraggiare i pazienti a sottoporre quesiti sulle terapie e di accertarsi che il paziente e/o la famiglia abbiano compreso correttamente le informazioni fornite per la gestione della terapia domiciliare (trasporto, conservazione, smaltimento, ecc.).

In oncologia, una comunicazione efficace tra paziente e clinici favorisce la prevenzione degli errori di terapia.

I pazienti affetti da patologie complesse o sottoposti a terapie con medicinali molto tossici che necessitano di un costante monitoraggio, sono esposti a numerosi rischi quali infezioni, eventi avversi, interazioni, ecc.; per questo motivo, è importante che il paziente comprenda la complessità e le motivazioni della cura, l'importanza e il ruolo dei singoli medicinali e le manifestazioni cliniche degli effetti indesiderati. Allo stesso modo, la comunicazione tra operatori sanitari è importante in quanto essi sono coinvolti in tutte le fasi della cura del paziente.

E' utile che gli operatori sanitari seguano corsi di comunicazione al paziente e che conoscano le diverse modalità di comunicazione. Durante il colloquio con il paziente è importante non utilizzare termini tecnici poco comprensibili ma brevi e semplici frasi, inoltre è importante favorire il dialogo con richieste di chiarimenti.

E' necessario assicurare condizioni di riservatezza e un ambiente appartato, privo di possibili interferenze che possono interrompere il processo di comunicazione.

I materiali utilizzati per informare il paziente hanno lo scopo di migliorare le conoscenze ed influenzare il comportamento; generalmente, si predilige l'informazione veicolata con opuscoli o pieghevoli, perché l'informazione scritta si può rileggere e ha bassi costi di realizzazione.

Nel redigere il materiale informativo si deve tener conto di una serie di variabili correlate ai pazienti: il livello socio-culturale, l'età, il tipo di patologia, lo stato d'animo, ecc. Il materiale informativo va sempre associato alle spiegazioni

fornite verbalmente dal personale sanitario che ha il compito di garantire al malato tempi adeguati di comprensione ed elaborazione, di assicurarsi l'avvenuta comprensione dei contenuti dell'informazione e di incoraggiare il paziente ad esprimere i propri dubbi, ansie e sensazioni.

12.2 Assistenza infermieristica: considerazioni

Come ricordato da Barry ed altri autori, la diagnosi ed il trattamento oncologico possono determinare conseguenze significative in termini emozionali sia per il paziente sia per i suoi cari.

Considerato l'aumento costante dei casi di tumore e della conseguente sofferenza emozionale nei pazienti, la valutazione della sofferenza emotiva nelle persone con cancro rappresenta il sesto parametro vitale, da controllare in modo abituale, al pari della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e respiratoria, della temperatura corporea e del dolore.

L'attenzione alla sofferenza emotiva deve essere considerata come parte integrante di una assistenza di qualità al paziente, da valutare abitualmente durante le visite e da curare, poiché ciò determina significativi benefici sia clinici sia economici nel sistema.

Una maggiore sopravvivenza, anche in presenza di un tumore come malattia cronica, accresce l'importanza di un approccio assistenziale e psico-sociale centrato sui bisogni del paziente e della sua famiglia ovvero delle persone che si prendono cura di lui.

"Porre il paziente al centro" è il principio fondante dell'assistenza infermieristica, indirizza e motiva la formazione e rinnova continuamente l'esercizio professionale degli infermieri in tutte le loro attività e ad ogni livello di azione. E' uno sguardo ampio ed avvolgente, olistico, sulla persona ed i suoi cari, coinvolti nel percorso assistenziale, che da sempre cerca di guidare nelle scelte e nelle dinamiche professionali.

Virginia Henderson, teorica dell'assistenza infermieristica, così esprime, in sintesi, lo specifico professionale: *"Funzione specifica dell'infermiera è assistere l'individuo, malato o sano, ad eseguire quelle attività che contribuiscono a mantenere la salute, ottenere la guarigione o prepararlo ad una morte serena, atti che compirebbe da solo, senza aiuto, se disponesse della forza, volontà o delle cognizioni necessarie, e di aiutarlo a riacquistare l'indipendenza il più rapidamente possibile"*.

La visione olistica della persona è anche alla base del concetto di "umanizzazione" dell'ambito sanitario che la medicina si propone di accrescere, insieme alla sicurezza, alla trasparenza, all'informazione, all'accoglienza, alla partecipazione dei cittadini, per offrire cure adeguate.

E' fondamentale che questa attenzione orientata al paziente sia multidisciplinare e condivisa in un lavoro di squadra dei diversi operatori in cui sostenere e privilegiare buona comunicazione, dialogo, confronto.

Nell'ambito oncologico, il medicinale spesso è speranza e, talvolta, è unica possibilità. Un rapporto che crea emozioni nel paziente e nei suoi cari è accettato, temuto, atteso ed è motivo di cambiamento psicofisico e di cambiamento della qualità della vita.

Per la sicurezza del paziente e la qualità dell'assistenza, parole chiave sono: formazione ed aggiornamento, collaborazione.

Nell'attività quotidiana di assistenza, la presenza del Farmacista di Dipartimento può offrire all'intera *équipe* ed agli infermieri in particolare, un importante supporto informativo e possibilità di consulenza, per esempio nella preparazione e nella conservazione delle terapie.

Alla luce del cambiamento avvenuto negli ultimi decenni nella professione infermieristica, di una crescita sempre desiderata ed auspicabile, nonché del progetto professionale, mutuato da esperienze nazionali ed internazionali molto positive, che porta il farmacista più a diretto contatto con la realtà assistenziale, possiamo credere davvero possibile una fruttuosa alleanza tra questi professionisti, per esempio nell'ambito ampio e necessario della ricerca applicata all'aspetto assistenziale.

12.3 Comunicazione in Oncologia e supporto psicologico alla persona

Ogni persona si rapporta con la propria salute in modo attivo o passivo, in relazione ad alcune caratteristiche della sua storia e personalità, così come le caratteristiche demografiche e culturali dei pazienti, devono essere considerate aspetti importanti nella fase in cui l'operatore sanitario sceglie l'approccio da adottare nei confronti della singola persona Utente.

La crescente enfasi sulla biologia molecolare incoraggia a focalizzare l'attenzione sulle malattie e sugli organi piuttosto che sui pazienti come persone; le radiografie e gli elettrocardiogrammi non rivelano la mente, lo spirito, e la sensibilità del paziente, spesso si espone il "caso clinico" e non si parla dell'individuo.

Ci deve essere da parte di tutte le figure professionali una attenzione particolare a non sezionare il malato come in un quadro di Picasso ma tenere conto della persona nella sua interezza. Comunicare una diagnosi di cancro o una prognosi infausta è un compito complesso che richiede una specifica preparazione. L'ambito oncologico è psicologicamente caratterizzato da particolari stati emotivi alcuni dei quali sono:

- il fantasma della morte
- la consapevolezza della pesantezza e lunghezza della cura
- il bisogno di affidamento e di informazione
- l'ansia del riaffacciarsi del tumore
- il bisogno di sostegno e vicinanza affettiva
- la rabbia, la depressione, la negazione, e l'isolamento.

Le competenze comunicative devono riguardare le differenti figure professionali (medico, psicologo, farmacista, infermiere, ecc.) con un chiaro riconosci-

mento nei vari ambiti professionali e con le regole di comportamento all'interno del reparto.

Numerosi studi evidenziano che la maggior parte dei pazienti affetti da tumore vogliono conoscere la verità sulla natura, la diagnosi, la prognosi e il trattamento della malattia.

Una cattiva notizia, in campo oncologico, è una informazione che modifica in modo drastico la visione che ogni persona ha del suo futuro e la paura della morte rende la comunicazione ancora più difficile.

La comunicazione della diagnosi è un processo dinamico e non una meta. Ogni persona ha bisogno di un suo tempo per elaborare le informazioni che non è in grado di tollerare al primo colloquio, pertanto bisogna programmare altri eventuali incontri successivi.

Il professionista deve assicurarsi che il colloquio si svolga in un ambiente riservato, prendendo i dovuti accorgimenti per non essere interrotti da telefonate o passaggi di persone, e che abbia sufficientemente tempo a disposizione per un colloquio di sostegno.

Inoltre deve usare un linguaggio chiaro, semplice e comunque appropriato per la persona, evitando termini tecnici ed eufemismi, lasciando spazio alle domande e soprattutto deve essere attento a osservare, accogliere, e rispondere alle emozioni del paziente.

Se dopo una comunicazione chiara da parte del professionista il paziente rifiuta la realtà della malattia è bene evitare di insistere. Accetterà il messaggio quando sarà in grado di farlo.

I pazienti assistiti con sollecitudine, in un rapporto fortemente empatico con gli operatori sanitari, collaborano più efficacemente e questo ha una ricaduta positiva su gli esiti della cura. Per empatia non si deve intendere solo il sorriso e la stretta di mano cordiale ma la vera empatia esiste solo se compresa nel concetto di cura che comprende la capacità diagnostica del medico, la sua capacità di discernere tra sintomi clinici reali e quelli che sono originati dalle ansie, timori e speranze del paziente. Ascolto, condivisione, partecipazione, coinvolgimento fanno parte del processo di umanizzazione che unisce pazienti, operatori, cittadini, familiari, nel riconoscere il diritto ad una sanità rispettosa delle esigenze razionali delle persone, senza trascurare gli aspetti organizzativi, burocratici e strutturali.

La consapevolezza di essere affetti da una neoplasia può portare ad un profondo stress che destabilizza i meccanismi di difesa psicologici fino ad allora equilibrati potenziando la rimozione e negazione.

L'attenzione fornita al paziente, le modalità con cui avviene la comunicazione, la disponibilità del medico ed il suo "prendersi cura" sono il primo valido strumento di aiuto e terapia nonché le basi per una buona *compliance*.

In conclusione le competenze comunicative devono riguardare le differenti figure professionali con un reciproco e chiaro riconoscimento degli ambiti pro-

fessionali e una attenzione a non "spezzettare" il paziente e, non ultimo, l'*equipe* deve avere momenti di formazione, comuni al lavoro multidisciplinare e multiprofessionale.

12.4 Qualità percepita dagli Utenti.

Il Servizio Sanitario Nazionale ha la finalità ultima di mantenere e migliorare la qualità della vita dei membri della collettività, perseguendo il contenimento dei costi, senza abbassare la qualità delle prestazioni e sviluppando, nel contempo, una migliore efficacia/efficienza e sicurezza. Ciò comporta l'implementazione di un modello gestionale ed organizzativo tale da offrire precise garanzie di qualità e da soddisfare le esigenze degli Utenti.

Le tre dimensioni della Qualità dei Servizi Sanitari secondo Avedis Donabedian sono: Struttura (qualità organizzativa); Processo (qualità professionale); Esito (qualità percepita).

Misurare la *customer satisfaction,* ovvero la qualità percepita dagli utenti, rappresenta un'importante strategia di miglioramento in quanto consente di usare le percezioni soggettive dei cittadini come sintomi e segnali di eventuali criticità, di comprendere i motivi di insoddisfazione/soddisfazione, di individuare e definire problemi e di avviare cicli di correzione delle criticità.

Gli studi relativi alla *customer satisfaction,* in sanità hanno inizio negli anni cinquanta, negli Stati Uniti.

In Italia il Decreto legislativo (D.L.vo) n. 502/92 riprende, dopo la Legge n. 833/78, il tema della partecipazione dei cittadini, apportando modificazioni sostanziali nel modo di interpretare il coinvolgimento degli stessi.

Si è passati da un modello partecipativo co-gestionale, enunciato dalla Legge n. 833/78, ad un modello di tipo consultivo introdotto dal Decreto l.vo n. 502/92.

Nella Direttiva del Consiglio d'Europa del 1997 "Qualità nell'Assistenza Sanitaria: il punto di vista dei pazienti", viene evidenziato che: *"il punto di vista dei pazienti è una guida estremamente valida per valutare se sia stato fornito o no il servizio sanitario adeguato"*. Grande importanza deve essere data, quindi, al trasferimento di informazioni ai pazienti per consentire la loro partecipazione a decisioni che possono incidere sulla qualità dei servizi forniti.

Attualmente, il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) – sempre più sistema di Servizi Sanitari Regionali - implica di per sé un grado di coinvolgimento maggiore dell'Utente, il quale non si sente soltanto fruitore finale di una prestazione o di un servizio, ma anche portatore di diritti sociali e di cittadinanza.

L'Azienda Sanitaria pubblica deve prendere in considerazione le istanze dei propri Utenti/pazienti e prevedere un ruolo consultivo degli stessi su temi generali di indirizzo e di investimento delle risorse, come previsto dalle leggi di riforma del SSN.

Nel corso degli anni, quindi, la soddisfazione dell'utente è stata considerata sempre più come un vero e proprio indicatore della qualità dell'assistenza, dal

momento che l'esito clinico dipende anche dal livello di coinvolgimento, e quindi di soddisfazione, del paziente.

Ma quali fattori contribuiscono a determinare il grado di soddisfazione di un Utente/paziente?

Vi è chi sostiene che la Qualità non coincide necessariamente con la soddisfazione degli Utenti in quanto ciò implicherebbe una generalità di cittadini ben informati, pienamente consapevoli delle proprie attese, dei propri bisogni, dei propri diritti da un lato, delle possibilità tecniche, professionali e scientifiche del Servizio Sanitario dall'altro e pienamente in grado di fare un bilancio complessivo.

Più facilmente accade che l'Utente/paziente abbia generiche attese di miglioramento del proprio stato di salute (che spesso non conosce bene), che possono confondersi e intrecciarsi con altri stati soggettivi (desiderio di rassicurazione, pregiudizi sulla propria salute o sulla medicina, difficoltà di comunicazione, ecc.). Si comprende a questo punto la difficoltà, in ambito sanitario, di determinare con precisione quali elementi incidano realmente sulla soddisfazione dell'Utente.

Più correttamente si può affermare che la soddisfazione degli Utenti è un *outcome* e non *l'outcome* e che la qualità percepita, pur non coincidendo necessariamente con la qualità dei servizi, può essere considerata un indicatore significativo nonché uno degli elementi che concorrono a darne un giudizio complessivo.

Gli obiettivi che una struttura sanitaria può perseguire attraverso un'indagine di *customer satisfaction* sono:

01. comprendere meglio le aspettative degli Utenti/pazienti;
02. conoscere come gli Utenti/pazienti percepiscono le prestazioni dell'Azienda erogatrice;
03. quantificare gli scostamenti tra aspettative e percezioni degli Utenti/pazienti;
04. valutare se le prestazioni percepite raggiungono un livello minimo accettabile;
05. tenere sotto controllo l'evoluzione delle aspettative degli Utenti/pazienti nel tempo;
06. monitorare continuamente le prestazioni dell'Azienda erogatrice e le eventuali criticità del servizio;
07. valutare l'efficacia delle azioni correttive adottate;
08. realizzare un sistema informativo sulla qualità;
09. rendere il personale consapevole delle criticità del servizio;
10. impostare un sistema premiante in linea con la strategia della qualità.

Nelle organizzazioni sono disponibili diverse modalità di rilevazione della qualità percepita: alcune di tipo quantitativo, volte a raccogliere le percezioni dei fruitori del servizio in generale e nei suoi elementi analitici, ad esempio le *survey*; altre di tipo qualitativo, come per esempio i *focus group*.

I questionari rappresentano uno strumento quantitativo fra i più utilizzati in quanto consentono di ottenere risultati attendibili, in modo economico, veloce e anonimo. Chiedendo direttamente ai cittadini di rileggere la propria esperienza personale rispondendo alle domande preposte è possibile misurare il loro livello di soddisfazione in relazione ai servizi sanitari fruiti, evidenziare i punti di forza dei singoli servizi e far emergere le possibili aree di miglioramento.

Tale strumento permette di realizzare sia confronti diacronici, che rilevano i cambiamenti nel tempo dei livelli di soddisfazione dei cittadini, sia confronti sincronici tra livelli di soddisfazione relativi a servizi simili.

In conclusione, valutare la qualità percepita dei servizi sanitari offerti consente di indagare alcuni aspetti della performance e di favorire lo sviluppo di una cultura aziendale negli operatori, improntata ad una maggiore attenzione ai temi della partecipazione e della comunicazione ed al rafforzamento del rapporto di fiducia con l'utenza.

Bibliografia

Barry D. et al, Emotional distress in patients with cancer: the sixth vital sign, Community Oncology, May 2006

G. Bonadonna: Medici umani, pazienti guerrieri - Baldini Castaldi

C. Ripamonti, C.Clerici: Psicologia e salute - Il Mulino

A. Delle Fave, M. Bassi: Psicologia e salute - Utet Università

CAPITOLO 13 - LA VALUTAZIONE ECONOMICA DEL FARMACO

13. Valutazione economica del farmaco

13.1. Farmacoeconomia: principi di base necessari per un'applicazione pratica in reparto.

La valutazione economica è parte del più complesso sistema di valutazione di impatto dell'introduzione di una nuova tecnologia (*Health Technology Assessment*, *HTA*). L'HTA è un processo multidisciplinare che utilizza la migliore evidenza disponibile, per valutare le implicazioni cliniche, economiche, organizzative, sociali ed etiche derivanti dall'introduzione della tecnologia nel sistema sanitario. Il fine di tale valutazione è quello di raccogliere/produrre evidenze per i decisori ai diversi livelli (rimborsabilità, prezzo, inclusione nei prontuari regionali e locali, processi di acquisto, governo del comportamento prescrittivo).

Il contributo delle discipline economiche ed economico-aziendali all'HTA è rilevante. In particolare, gli ambiti di intervento di tali discipline sono:

- la valutazione economica, che misura il costo aggiuntivo per unità di efficacia aggiuntiva di un nuovo farmaco rispetto ad un suo comparatore per la stessa indicazione terapeutica, attraverso l'indicatore di sintesi denominato Rapporto Incrementale di Costo-Efficacia (es. farmaco A ha un costo rispetto a B di 20.000 Euro per anno di vita salvato o per anno di vita salvato corretto per la qualità di vita o per caso evitato), calcolato in un orizzonte temporale sufficientemente lungo da poter catturare gli effetti complessivi della terapia sulla patologia *(life-time horizon);*
- l'analisi di impatto sul *budget*, ovvero la valutazione dei costi incrementali (complessivi e per paziente trattato), calcolati come differenza tra costi aggiuntivi (essenzialmente costo incrementale del nuovo farmaco) e costi evitati per i minori casi/più lenta progressione della patologia/minori effetti collaterali;
- l'analisi di impatto organizzativo del nuovo farmaco, rilevante in alcuni casi specifici: ad esempio, introduzione di una terapia orale, a sostituzione di un trattamento farmacologico in endovena.

L'uso di questi strumenti in reparto è più limitato rispetto a quanto avviene (o potrebbe avvenire) a livello nazionale, regionale ed aziendale, ma comunque potenzialmente di grossa utilità. Il dato di costo-efficacia rappresenta un ulteriore importante elemento di indirizzo al comportamento prescrittivo per un'allocazione efficiente delle risorse. Ad esempio, esistono studi che evidenziano come l'utilizzo

di terapie *target* sulle sottopopolazioni potenzialmente rispondenti non solo è appropriato, ma produce valori di costo-efficacia accettabili. Inoltre, in situazioni di comparabilità di impatto clinico, la valutazione economica suggerisce per definizione la scelta delle terapie meno costose. L'analisi di impatto sul *budget*, in presenza di risorse limitate e di una accurata stima della popolazione che si prevede di trattare, è molto utile per capire quanto una nuova terapia è sostenibile nel breve-medio periodo e anno per anno. Qualora le risorse non fossero disponibili, sarebbe utile individuare eventuali fonti di razionalizzazione della spesa (ad esempio, maggiore utilizzo di generici o intensificazione dei meccanismi competitivi in gara).

L'analisi di impatto organizzativo è, per definizione, di grossa utilità nella gestione delle attività e delle risorse a livello di unità operativa (si pensi all'esempio sopra riportato sulle terapie orali).

13.2. L'utilizzo del sistema informativo "File F" in Oncologia

La compensazione sanitaria è prevista dal sistema di finanziamento dei Servizi Sanitari Regionali (SSR). Si basa su un modello di allocazione territoriale delle risorse che, prevedendo la ripartizione del Fondo Sanitario tra le Regioni in base alla quota capitaria, pone la necessità di una compensazione interregionale dei costi per le prestazioni erogate a pazienti fuori dalla Regione di residenza.

A tal scopo le Regioni, annualmente, si scambiano informazioni riguardanti le prestazioni sanitarie erogate in mobilità, utilizzando flussi informativi prestabiliti. Il Testo Unico per la Compensazione interregionale della mobilità sanitaria, approvato dalla Conferenza dei Presidenti delle Regioni e delle Province Autonome, definisce dal 2003 le regole per la gestione della mobilità sanitaria delle prestazioni erogate.

Le prestazioni che le Regioni hanno deciso di mettere in compensazione sono state definite mediante l'associazione a un flusso, denominato da una lettera in ordine alfabetico (A,B,C,D,E,F,G). Il medesimo sistema viene utilizzato anche per la compensazione tra i differenti erogatori di prestazioni sanitarie della medesima Regione.

Tra i vari flussi vi è il File F, flusso della somministrazione diretta di farmaci. Le tipologie di farmaci che possono essere rimborsati tramite il File F vengono definite e mantenute aggiornate all'interno del Testo Unico della Mobilità.

Tra le varie tipologie di medicinali che possono essere addebitate tramite il File F ritroviamo anche quelli oncologici ad alto costo. I medicinali oncologici di ultima generazione hanno spesso un costo medio per trattamento maggiore della tariffa DRG della prestazione di ricovero diurno e, in alcuni casi, anche del ricovero ordinario. In assenza di un intervento regolatorio regionale o nazionale, le Aziende all'interno delle quali sono attivi centri specializzati nella diagnosi e nella terapia delle patologie tumorali si sarebbero potute trovare nelle condizioni di non poter erogare i necessari trattamenti oncologici per problemi di natura economico-finanziaria.

Per tale motivo la Commissione Salute, nella seduta del 2 aprile del 2009, ha stabilito che relativamente ai farmaci ad alto costo, le Regioni in grado di scorporare il farmaco dalla prestazione hanno la facoltà di addebitarlo in mobilità. Nella seduta del 16 dicembre del 2009, la Commissione Salute ha approvato l'elenco dei farmaci oncologici che possono essere rimborsati, se adeguatamente documentati nell'ambito del vigente flusso informativo (File F) da ciascuna Regione/Azienda Sanitaria per l'attività 2010. La procedura si basa sui seguenti criteri di gestione:

i medicinali possono essere rimborsati sia nel caso di erogazione in regime di ricovero diurno (DRG 410) sia nell'ambito di una prestazione ambulatoriale; il costo del farmaco dovrà essere rimborsato al 100% rispetto al prezzo massimo di cessione al SSN (al netto di ulteriori sconti negoziati dall'AIFA, ovvero al prezzo *ex-factory*); la tariffa del ricovero in Day–Hospital con tariffa 410 (chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta) dovrà essere abbattuta del 90% del suo valore, mentre la tariffa della prestazione ambulatoriale rimane invariata.

La stessa Commissione ha peraltro adottato una decisione sul sistema dei controlli relativi all'appropriatezza prescrittiva. Tali controlli devono essere effettuati con particolare riferimento a: note limitative AIFA, registri, indicazioni terapeutiche registrate e rigorosa esclusione dai compensi degli eventuali utilizzi al di fuori delle indicazioni approvate dall'AIFA (usi *off label*).

E' pertanto possibile affermare che il File F offre l'opportunità di affiancare alla originaria funzione di strumento di rimborso della mobilità, anche altre funzioni indispensabili per il controllo dell'appropriatezza prescrittiva.

Il File F obbliga, infatti, ad una registrazione puntuale della terapia per ogni singolo paziente. Una importante criticità che tuttavia permane è l'assenza della registrazione della patologia e della indicazione terapeutica per cui il farmaco viene prescritto.

A questo proposito, una interessante prospettiva può essere rappresentata dall'incrocio delle informazioni contenute nel file F con quelle presenti nei registri AIFA-Onco e nei normali flussi della distribuzione dei farmaci.

I registri AIFA-Onco consentono la registrazione non solo della patologia, ma anche dello stadio della malattia e l'aderenza prescrittiva alle indicazioni riportate nel registro offre sufficienti garanzie che il farmaco sia utilizzato in modo appropriato. Pertanto, il confronto del consumo registrato nel File F con il consumo riportato nei registri AIFA, consentirebbe di effettuare interessanti valutazioni in merito all'appropriatezza.

Allo stesso modo, l'incrocio delle informazioni contenute nel File F con i flussi dei farmaci erogati dai servizi di farmacia in regime di ricovero e di distribuzione diretta, consentirebbe di tracciare il grado di utilizzo dei farmaci oncologici per indicazioni non registrate *off label*.

CAPITOLO 14 - ESEMPI PRATICI DI MIGLIORAMENTO DELLA PRATICA CLINICA RISPETTO AGLI INDICATORI DI ESITO E DI PROCESSO

14. Esempi pratici di miglioramento della pratica clinica

14.1 Appropriatezza prescrittiva

Nell'ambito del Progetto promosso dal Ministero della Salute/SIFO "Il Farmacista di Dipartimento quale strumento per la prevenzione degli errori in terapia e l'implementazione delle politiche di Governo clinico in ambito oncologico", particolare attenzione è stata rivolta all'appropriatezza prescrittiva, intesa come controllo delle prescrizioni in conformità al Registro AIFA-Onco e come monitoraggio delle prescrizioni *off label*.

Tali parametri sono stati valutati attraverso l'utilizzo di due specifici indicatori di processo (cfr. capitolo 3) che s'intrecciano e si completano a vicenda.

L'inserimento dei pazienti in trattamento con farmaci sottoposti a monitoraggio nel Registro AIFA-Onco, prevede la trascrizione della diagnosi principale dalla quale scaturisce l'eleggibilità del paziente all'utilizzo del farmaco.

Al fine della valutazione dell'appropriatezza prescrittiva devono essere prese in considerazione tutte le terapie farmacologiche comprese nel protocollo chemioterapico, ivi incluse quelle *off label*.

Il concetto di *off label*, infatti, oltre a contemplare l'utilizzo del medicinale al di fuori dalle indicazioni autorizzate ne contempla anche l'uso in associazioni, in dosi e per vie di somministrazione non autorizzate.

Il Farmacista di Dipartimento fornisce un contributo importante nell'individuazione degli usi *off label* e di conseguenza nel controllo dell'appropriatezza prescrittiva.

Due esempi, emersi durante la fase sperimentale del Progetto, vengono di seguito riportati in quanto hanno consentito la sensibilizzazione dei clinici ed hanno portato ad una revisione della procedura interna di approvazione.

Esempio pratico

Il pemetrexed, farmaco sottoposto a monitoraggio, è indicato nel trattamento in prima linea del tumore polmonare avanzato o localmente avanzato di tipo "non a piccole cellule" (NSCLC), ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose, in associazione a cisplatino.

Alcuni pazienti a causa del loro particolare quadro clinico (es. insufficienza renale), non possono ricevere la terapia di associazione con cisplatino poiché tra i principali effetti collaterali di questo farmaco si rilevano danni a livello renale:

anche se la nefrotossicità può essere limitata mantenendo un'idratazione adeguata prima, durante e dopo l'infusione endovenosa. Sia la nefrotossicità sia il sovraccarico di liquidi, dovuto all'idratazione, ne limitano notevolmente l'uso nei pazienti nefropatici, per questo motivo viene sfruttata l'associazione pemetrexed /carboplatino.

Tale associazione, pur non essendo contemplata nel RCP (né in quello del pemetrexed, né in quello del carboplatino), è una prescrizione *off label* di uso consolidato, supportata da prove di efficacia clinica riportate in letteratura scientifica, tanto da essere inclusa nelle principali Linee Guida internazionali, come quelle del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e della *American Society of Clinical Oncology* (ASCO).

Nelle liste AIFA dei farmaci *off label* con uso consolidato alla voce carboplatino si legge:

"Può essere utilizzato, da solo o in associazione, nei tumori solidi ed in particolare in alternativa al cisplatino quando questo è controindicato oppure quando, a parità di efficacia, risulti essere meno tossico."

www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/all-1_oncologia_adulti_con_biblio_apr2011_x_portale_0.pdf (aggiornamento aprile 2011)

Un altro aspetto, che delinea uno dei potenziali approcci professionali che il Farmacista di Dipartimento può avere, è la gestione delle tossicità da chemioterapici. In particolare emerge la necessità su come e per quanto tempo idratare un paziente trattato con un medicinale nefrotossico come il cisplatino.

L'RCP del cisplatino prevede che debba essere mantenuta un'idratazione adeguata prima e dopo la somministrazione e che questa venga effettuata mediante infusione endovenosa di una delle seguenti soluzioni: soluzione di sodio cloruro 0,9%; miscela (1:1) di sodio cloruro 0,9% e glucosio 5%. A volte le modalità di somministrazione presenti in RCP non sono coincidenti con la pratica clinica. In questo specifico caso per esempio secondo una procedura interna del reparto si prevedeva una idratazione pre e post-trattamento con 1000 ml di soluzione elettrolitica reidratante con Ca-gluconato e glucosio 5%, unitamente a diuresi forzata con 125 ml di una soluzione contenente Mannitolo 18%. L'intervento del Farmacista di Dipartimento ha quindi consentito di:

- chiarire l'impiego di un'associazione *off label*,
- intervenire attivamente nell'ottica di implementare gli inserimenti nel Registro AIFA-Onco
- valutare e modificare le abitudini di idratazione dei pazienti trattati con cisplatino.

14.2 Ottimizzazione della gestione dei farmaci in reparto

Uno strumento fondamentale per la corretta gestione dei medicinali e della loro prescrizione risulta essere il Prontuario Terapeutico di reparto. Quanto più la scelta delle molecole da inserire in tale prontuario nasce dalla collaborazione

multidisciplinare tra le diverse figure professionali che operano in reparto, tanto più i medicinali selezionati risultano essere efficaci ed appropriati.

Il Prontuario di reparto si realizza e si concretizza fisicamente nell'armadio farmaceutico di reparto, qualitativamente e quantitativamente sovrapponibili.

Qui di seguito si illustra la metodologia per implementare un Prontuario Terapeutico di reparto.

Dopo aver selezionato un primo elenco commentato dei medicinali normalmente utilizzati in reparto - sulla base della selezione effettuata dal *Health Care Team (HCT)* (costituito da medici, farmacisti e infermieri) tramite la consultazione di dati bibliografici, di Linee Guida e protocolli aziendali - si procede con le seguenti sei FASI:

FASE 1: il farmacista ed il collaboratore professionale sanitario esperto (CPSE) valutano quale sia il *timing* per l'approvvigionamento che meglio riesce a rispondere alle esigenze del reparto: consegna mono, bi o tri settimanale.

FASE 2: in base al *timing* selezionato, il farmacista ed il CPSE valutano, per ciascun medicinale, il quantitativo massimo che deve essere stoccato in reparto tra un approvvigionamento e l'altro, con un *range* di circa il ±10%. Ovviamente si tratta di quantitativi immutabili, ma costantemente modificabili in base alle necessità del reparto: solo dopo alcuni mesi dall'implementazione del Prontuario Terapeutico di reparto si può avere una concreta idea dei reali consumi in corsia.

FASE 3: realizzazione da parte del farmacista e dell'infermiere della prima bozza di Prontuario Terapeutico di reparto, in forma cartacea o informatizzata, con i reali fabbisogni settimanali testati sulla base della FASE 1 e 2.

FASE 4: approvazione del Prontuario Terapeutico di reparto da parte del *HCT* ed effettivo utilizzo. In questa fase una corretta gestione del medicinale in reparto, sono fondamentali le competenze in campo logistico e di Risk Management che contraddistinguono le varie professionalità coinvolte. La conoscenza ed il rispetto delle Raccomandazioni Ministeriali n.7 e n.12 fanno sì che si evidenzi e/o si separino i medicinali che hanno una confezione o un nome simile, specialmente i "farmaci ad alto livello di attenzione", e si presti particolare attenzione alla corretta conservazione dei medicinali (temperatura, umidità, caratteristiche strutturali degli spazi, armadi, carrelli e contenitori da trasporto idonei), specialmente per quelle confezioni (per esempio i colliri) che possono essere aperte e utilizzate per somministrazioni ripetute.

La razionalizzazione dei quantitativi permette di ridurre notevolmente le scorte dei medicinali che vengono stoccate in reparto. Questo comporta un drastico contenimento del numero dei medicinali che scadono in corsia ed abbatte il rischio legato alla somministrazione di un prodotto non più in corso di validità (illecito penale in base all'art. n. 443 del codice penale).

La riduzione del numero e dei quantitativi dei medicinali presenti in reparto permette anche di semplificare le procedure di approvvigionamento (minori pro-

dotti da controllare e profili già predisposti), limitando le richieste in urgenza, che rappresentano una complicazione rispetto alla normale attività sia per il reparto sia per la farmacia centrale.

FASE 5: reso alla farmacia dei medicinali non inclusi nel Prontuario Terapeutico di reparto e/o dei quantitativi che eccedono le relative scorte previste.

Questa fase permette una notevole riduzione in euro delle scorte dei medicinali presenti in corsia andando ad eliminare i costi legati ai medicinali che, rimanendo inutilizzati in reparto, possono costituire una inutile "immobilizzazione di capitale".

FASE 6: monitoraggio delle scorte e dei consumi.

Una corretta gestione dei medicinali in reparto, in base a quanto sopra descritto, permette di andare a verificare se le scelte del prontuario terapeutico di reparto risultino appropriate per quella realtà e se i quantitativi precedentemente calcolati siano congrui con le effettive necessità assistenziali.

Alcune esperienze italiane hanno dimostrato che in circa sei mesi dall'attivazione della FASE 4, si riesce a ridurre la spesa dei medicinali almeno del 40%, pur mantenendo elevati livelli di assistenza farmaceutica. Questa metodologia si è dimostrata un ottimo esempio di *clinical governance* in cui oltre a promuovere l'appropriatezza, l'efficacia e la sicurezza si riesce anche a conseguire l'economicità dei trattamenti.

14.3 Sicurezza del trattamento farmacologico

La sicurezza delle cure farmacologiche è un aspetto rilevante dell'assistenza sanitaria e una componente essenziale del governo clinico.

I rischi associati all'utilizzo dei medicinali difficilmente possono essere controllati con un unica strategia, ma è necessario mettere in atto una serie di interventi, comportamenti e collaborazioni con tutti gli operatori sanitari per contribuire a realizzare una rete di sicurezza che protegga il paziente dai potenziali danni connessi alle terapie farmacologiche.

Le strategie che possono essere adottate per garantire una terapia sicura al paziente sono molteplici:

a) adozione di procedure/protocolli aziendali codificati e condivisi tra gli operatori, con lo scopo di fornire indicazioni per prevenire il verificarsi di eventi avversi;
b) introduzione di tecnologie informatizzate:
   - cartella clinica informatizzata/prescrizione informatizzata: la gestione informatizzata della terapia permette una migliore qualità della prescrizione (completezza delle informazioni) eliminando gli errori di trascrizione/interpretazione (leggibilità) e una concreta possibilità di effettuare valutazioni di appropriatezza avendo disponibilità immediata della situazione clinica del paziente, compresa la storia prescrittiva/anamnesi

farmacologica
- armadi informatizzati: come strumento di razionalizzazione e controllo delle attività prescrittive e logistiche dei reparti poiché permette la gestione informatizzata delle scorte e delle terapie.
- codici a barre per l'identificazione del paziente o dei farmaci: l'utilizzo di questi sistemi migliora la sicurezza del paziente perché permette di verificare che il farmaco giusto sia somministrato al paziente giusto; nella refertazione degli esami di laboratorio evita errori di sostituzione e nello svolgimento delle procedure evita errori di identificazione del paziente;
- sistema complessivo di gestione del farmaco in dose unitaria, garantisce la tracciabilità e la sicurezza del processo in quanto si evitano errori di trascrizione e si possono sfruttare controlli informatizzati relativi a calcoli, dosaggi, interazioni, stabilità, protocolli;

c) dispensazione in dose unitaria e miscelazione centralizzata dei medicinali iniettabili: permette la completa tracciabilità del percorso del farmaco portandolo fino alla somministrazione al paziente; abbatte la percentuale di errori di distribuzione, riduce drasticamente le scorte di reparto, contribuisce alla riduzione degli errori di somministrazione;
d) sviluppo di sistemi di monitoraggio e archiviazione delle reazioni avverse:
   - promozione e sensibilizzazione dei clinici e dei farmacisti alla segnalazione delle reazioni avverse (ADR) e dei "quasi evento" o "*near miss*";
   - partecipazione attiva da parte del farmacista a campagne di sviluppo della farmacovigilanza, agendo come educatore sanitario nei confronti del paziente (fornendo informazioni sul corretto uso dei farmaci e sensibilizzandolo sulla possibile insorgenza di reazioni avverse);
   - sorveglianza per la sicurezza dei medicinali mediante raccolta delle segnalazioni spontanee e la conduzione di studi di farmacovigilanza attiva (monitoraggio intensivo dei medicinali);
e) preparazione centralizzata dei farmaci iniettabili in dose unitaria in modo da garantirne la sterilità ed il controllo del dosaggio iniziale;
f) scientifico sia di tipo organizzativo e gestionale per il miglioramento dell'impiego delle risorse e il controllo della spesa farmaceutica, ma soprattutto per garantire un approccio multidisciplinare alla cura del paziente;
g) collaborazione diretta del farmacista con i medici prescrittori e gli infermieri: la presenza costante nei reparti del farmacista clinico permette una verifica attenta dell'appropriatezza terapeutica delle prescrizioni in termini di sicurezza, dosaggio, tossicità al fine di garantire un servizio assistenziale di alta qualità.

PARTE TERZA

CAPITOLO 15 - IL PROGETTO MINISTERIALE: ASPETTI PRATICI E RISULTATI

15. Progetto Ministeriale: aspetti pratici e risultati

15.1 Il Progetto Ministeriale: fasi del programma

Nel mese di marzo del 2010 è stato avviato da parte del Ministero della Salute il Programam/Progetto "Il Farmacista di Dipartimento quale strumento per la prevenzione degli errori in terapia e l'implementazione delle politiche di Governo clinico in ambito oncologico" (cfr. Prefazione). L'obiettivo generale di questo Progetto è stato di produrre un modello di riferimento per avviare l'introduzione del Farmacista di Dipartimento nelle strutture sanitarie italiane contemplando tutto il percorso che deve essere attuato al fine di ridurre gli errori in terapia e migliorare la qualità delle prestazioni sanitarie, nell'ottica della promozione del Governo clinico.

Obiettivo specifico del Progetto è stato quello di analizzare su cinque Aziende, opportunamente selezionate, l'impatto qualitativo e di processo dell'introduzione della figura del Farmacista di Dipartimento, anche tramite l'uso di indicatori di processo ed esito.

I tempi e le fasi di realizzazione del programma sono descritti nel cronogramma di seguito riportato (Tabella 15.I).

Tab. 15.I - Cronogramma

Fasi del programma	Attività	I mese	II mese	III mese	IV mese	V mese	VI mese	VII mese	VIII mese	IX mese	X mese	XI mese	XII mese
Fase A	Costituzione del Gruppo di Lavoro												
	Coordinamento delle attività												
	Assegnazione dei compiti e delle responsabilità												
	Stesura del Piano di Lavoro												
	Predisposizione e attuazione delle attività di formazione												
	Contatto con le strutture sanitarie per avvio formale delle sperimentazioni												
	I Relazione per la valutazione del Programma da parte del nucleo di valutazione del Ministero												
Fase B	Sperimentazione												
	II Relazione intermedia per la valutazione del programma da parte del nucleo di valutazione del Ministero												
Fase C	III Relazione del Programma												
	Stesura del Manuale Operativo												
	Realizzazione della Giornata di presentazione												

Di seguito sono descritte le Fasi del Progetto

FASE A:

Sono stati individuati i Referenti per il Ministero della Salute e per la SIFO e si è costituito il Gruppo di lavoro del Programma; sono stati inoltre individuati i Referenti dei seguenti Enti esterni: Federazione Ordini Farmacisti Italiani (FOFI), Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), European Association of Hospital Pharmacists (EAHP), Direttore di Dipartimento Ospedaliero di Oncologia e Ematologia, Direttore sanitario IRCCS e Referente del centro elaborazione dati dell'università Bocconi di Milano.

Sono state coinvolte nella sperimentazione cinque Aziende Sanitarie: l'Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino (Le Molinette), l'Istituto Oncologico Veneto IRCCS, l'Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti Ancona, l'Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" IRCCS Ospedale Oncologico di Bari, l'Ospedale San Vincenzo di Taormina dell'Azienda Provinciale di Messina. I Criteri di scelta per la selezione delle Aziende Sanitarie sono stati:

- provata esperienza di attività di Farmacista di Dipartimento risultante da atti e precedenti collaborazioni con la SIFO;
- riconoscimento/attenzione circa la figura di Farmacista di Dipartimento/Reparto attestata da atti deliberativi, pubblicazioni scientifiche a livello aziendale e/o regionale;
- centralizzazione in farmacia della preparazione di farmaci antiblastici in apposita Unità (Unità Farmaci Antiblastici);
- coinvolgimento delle Direzioni aziendali in precedenti attività mirate alla prevenzione degli errori in terapia;
- presenza dell'unità di rischio/*clinical risk manager*;
- rappresentatività geografica.

In ciascuna delle cinque strutture sanitarie selezionate sono stati individuati, con il coinvolgimento della Direzione Medica e del Direttore della farmacia, un farmacista tutor e un farmacista borsista, specializzato in disciplina attinente.

Il Direttore della Farmacia Ospedaliera ed il tutor si sono impegnati a:

- monitorare l'attività dei farmacisti borsisti;
- monitorare costantemente gli indicatori previsti;
- mettere a disposizione del gruppo di lavoro del progetto - ai soli fini di studio - i dati derivanti dalla sperimentazione nel rispetto delle norme sulla *Privacy;*
- collaborare alla redazione puntuale dei Report.

Il farmacista tutor ha partecipato alle giornate di formazione in qualità di discente;

I cinque farmacisti vincitori di borsa di studio (uno per ciascuna struttura ove si è svolta la sperimentazione) sono stati selezionati in base alla valutazione dei curricula, agli esiti di un breve colloquio e all'accertamento dei seguenti criteri:

- essere in possesso di specializzazione in farmacia ospedaliera o farmacologia;
- non essere strutturato;
- non percepire altre borse di studio.

Il farmacista borsista ha seguito, in qualità di discente, le giornate di formazione e si è impegnato a seguire le indicazioni impartite dal Direttore della farmacia e dal tutor per la buona riuscita del programma, svolgendo le relative attività per un congruo numero di ore giornaliere, monitorando costantemente gli indicatori previsti anche attraverso la redazione di specifiche relazioni.

Nel mese di giugno del 2010 è stato realizzato, presso il Ministero della Salute, un evento formativo della durata di una settimana a cui hanno partecipato, come uditori, i farmacisti borsisti, i Direttori di farmacia, i farmacisti tutor e i Direttori delle Aziende Sanitarie incluse nella sperimentazione.

Il piano di formazione ha avuto come obiettivi principali: dotare i farmacisti delle competenze necessarie per poter svolgere l'attività di Farmacista di Dipartimento ai fini della Sicurezza dei pazienti in ambito oncologico/oncoematologico; contribuire all'elaborazione e allo sviluppo di un modello che potesse essere adottato in realtà diverse e in ambiti diversi da quello oncologico; favorire un clima collaborativo nel gruppo di lavoro per il raggiungimento degli obiettivi del programma.

Al termine del percorso formativo i discenti hanno acquisito capacità relative ai compiti professionali specifici delle attività di Farmacista di Dipartimento in ambito oncologico/oncoematologico, in particolare su:

- le attività che il Farmacista di Dipartimento deve svolgere in un reparto di oncologia/oncoematologia anche attraverso lo studio di fattibilità del modello, analizzando i punti di forza e i punti di debolezza;
- gli aspetti peculiari relativi alla gestione ed al governo clinico del medicinale e del dispositivo medico, quali la segnalazione degli eventi sentinella e la Farmacovigilanza, il Monitoraggio Intensivo delle terapie farmacologiche, l'appropriatezza terapeutica, i principi di farmacoeconomia, la sicurezza dei pazienti (Raccomandazioni n. 4, e n. 7 e n. 12 del Ministero della Salute, ecc.) nell'ambito della pratica clinica all'interno di un reparto ospedaliero di Oncologia/Ematologia;
- le principali tecnologie per la gestione sicura del trattamento farmacologico in ospedale;
- le competenze relazionali che consentano di migliorare gli aspetti professionali correlati alla comunicazione permettendo così di assicurare una rapida ed efficace integrazione con le diverse figure del reparto (es. come rivolgersi ad un medico, il momento appropriato per comunicare con le altre figure professionali, etc.).

La fase di formazione ha permesso di raggiungere gli obiettivi di apprendimento previsti, così come hanno dimostrato i risultati del pre test e del post test di apprendimento nonché quelli relativi alla qualità percepita dai discenti.

FASE B:

L'attività sperimentale è stata condotta nel periodo dal 01 luglio 2010 fino al 28 febbraio 2011.

I risultati della sperimentazione sono confluiti in report che ha dimostrato il

cambiamento tra il prima e il dopo l'introduzione del Farmacista di Dipartimento, attraverso l'analisi di opportuni indicatori di processo e di esito (Tabella 15.II e 15.III) per tracciare specifiche aree di criticità (cfr. par. 3.1)

Tabella 15.II Indicatori di processo

	INDICATORE	DESCRIZIONE	METODO DI CALCOLO	FREQUENZA DI RACCOLTA	FREQUENZA DI ANALISI
INDICATORI DI PROCESSO	Appropriatezza prescrittiva	Prescrizioni conformi al Registro AIFA Onco	N. di prescrizioni di medicinali di cui al Registro AIFA Onco inserite nel Registro / N. totale di prescrizioni di medicinali di cui al Registro AIFA Onco	Mensile	Trimestrale
		Monitoraggio delle prescrizioni *off label* dei medicinali	N. di prescrizioni di medicinali *off label* approvate dall'apposito organismo Aziendale / N. totale di prescrizioni di medicinali *off label* rilevate	Mensile	Trimestrale
	Ottimizzazione della gestione dei farmaci in reparto	Riduzione del valore in Euro delle scorte dei medicinali nell'armadio di reparto	Valore totale in Euro dei medicinali nell'armadio di reparto nel periodo di controllo / Valore totale in Euro dei medicinali nell'armadio di reparto stesso periodo anno precedente	Trimestrale	Trimestrale

Tabella 15.III Indicatori di esito

	INDICATORE	DESCRIZIONE	METODO DI CALCOLO	FREQUENZA DI RACCOLTA	FREQUENZA DI ANALISI
INDICATORI DI ESITO	Sicurezza del trattamento farmacologico	Diminuzioni delle riospedalizzazioni per eventi/reazioni avverse da medicinali	N. pazienti riospedalizzati ad una settimana dalla dimissione a causa di eventi/reazioni avverse da medicinali / N. di pazienti dimessi	Mensile	Trimestrale
		Registrazione di near miss	N. near miss registrati nel periodo di controllo / N. near miss registrati nel stesso periodo anno precedente	Mensile	Trimestrale
	Qualità percepita del Servizio	Gradimento da parte degli operatori sanitari	N. operatori sanitari soddisfatti / N. di operatori sanitari intervistati	Trimestrale	Trimestrale
		Gradimento da parte dei pazienti sul servizio offerto	N. pazienti soddisfatti / N. di pazienti intervistati	Trimestrale	Trimestrale

La scelta degli indicatori di cui alle Tabelle 15.II e 15.III (*impact*) è stata effettuata sulla base di specifiche valutazioni, fra queste in particolare, la valutazione d'impatto, relativa all'attivazione della figura del Farmacista di Dipartimento.

Lo studio non vuole pertanto rappresentare un'analisi generalizzabile di *policy impact*.

Non esistono, infatti, né i presupposti teorici (non era questa la domanda di ricerca) nè, di conseguenza, quelli empirici per realizzare tale tipo di studio.

I presupposti empirici per una valutazione di impatto di *policy* sono:

- l'uniformità nell'introduzione della *policy* stessa (stesse modalità, stesso momento temporale);
- la disponibilità di dati sufficienti;
- il controllo per fattori confondenti che possono avere avuto un'influenza, oltre alla politica oggetto di studio, sui risultati conseguiti.

Una delle analisi di *policy impact* più frequentemente utilizzata è rappresentata dalle analisi *difference-in-difference*, studi quasi-sperimentali in cui vengono messi a confronto due sotto-campioni di popolazione:

- il gruppo di intervento (le Aziende Sanitarie in cui è stato introdotto il Farmacista di Dipartimento);
- il gruppo di controllo o contro-fattuale (le Aziende Sanitarie in cui tale figura non è stata introdotta).

L'attivazione del Farmacista di Dipartimento è avvenuta in modo simultaneo nelle cinque realtà Aziendali oggetto di sperimentazione e questo ha consentito valutazioni di impatto.

Le osservazioni, così come previsto dal protocollo del Progetto, sono poco numerose (poche unità di rilevazione, periodo temporale limitato) per poter effettuare valutazioni generalizzabili *policy impact* e, soprattutto, mancano i dati di realtà aziendali di controllo (o contro-fattuali).

FASE C:

La fase C è stata dedicata alla stesura del "Manuale teorico-pratico" realizzato dal Gruppo del Programma/Progetto, appositamente individuato (cfr Prefazione) con l'obiettivo di fornire alle Istituzioni, alle Società Scientifiche e alle Aziende Sanitarie uno strumento utile per l'implementazione di questa figura professionale in tutte le realtà italiane.

15.2 Le esperienze nelle cinque Aziende Sanitarie selezionate

PERIODO DELLA SPERIMENTAZIONE

L'attività sperimentale è stata condotta a partire dal 01 luglio 2010 fino al 28 febbraio 2011, preceduta da un corso di formazione tenutosi a fine giugno 2010 presso il Ministero della Salute a Roma.

COMUNICAZIONI, AUDIOCONFERENZE, VERBALI

Il gruppo di lavoro, dopo aver pianificato tutte le fasi del Progetto nonché

individuato gli indicatori ha continuato a monitorare costantemente l'andamento della fase sperimentale.

Le problematiche riscontrate e le modalità di approccio ad esse, sono state di volta in volta condivise ed analizzate da tutti i partecipanti alla fase di sperimentazione, nonché del gruppo di lavoro, attraverso audioconferenze mensili seguite dalla stesura di verbali condivisi.

REGISTRAZIONE DATI

La registrazione dei dati è avvenuta tramite un database condiviso e comune a tutte le strutture partecipanti la sperimentazione. Alcuni campi del database sono stati modificati durante il Progetto adattandoli alle esigenze che di volta in volta sono emerse durante il percorso.

Per i dati relativi all'indicatore di processo "Prescrizioni conformi al registro AIFA-Onco", al fine di ottimizzare l'analisi dei dati, il database utilizzato nel Progetto è stato sostituito da quello fornito direttamente dal "Centro di supercalcolo Consorzio di Università" (Cineca).

INDICATORI E CRITICITA' RISCONTRATE

Di seguito sono analizzate, per ciascun indicatore le criticità riscontrate, i metodi e gli strumenti per superarle.

* * *

INDICATORE DI PROCESSO: Prescrizioni conformi al Registro AIFA-Onco
METODO DI CALCOLO: N. di prescrizioni di medicinali di cui al Registro AIFA-Onco inserite nel Registro/ N. totale di prescrizioni di medicinali di cui al Registro AIFA-Onco
FREQUENZA DI RACCOLTA: mensile
FREQUENZA DI CALCOLO: trimestrale
Per maggiori approfondimenti circa il monitoraggio AIFA dei farmaci oncologici cfr. par 4.4

Criticità riscontrate

Problematiche generali

La problematica maggiormente emersa è derivata dalla gestione della enorme mole di dati soggetti a continua variazione. Sono stati necessari,infatti, numerosi incontri fra il gruppo di lavoro, tutor e borsisti per ottenere una standardizzazione nelle modalità di raccolta degli stessi e della tempistica di riferimento uniforme per le cinque strutture coinvolte.

Problematiche relative all'inserimento dati ed alle attività degli operatori sanitari coinvolti

1) Necessità di maggiore sensibilizzazione del personale medico;
2) Assenza di un operatore dedicato all'imputazione dei dati nel Registro informatico AIFA-Onco che supporti il medico;
3) Mancanza e/o carenza di:
   - registrazione di pazienti trattati (eleggibili e non);
   - registrazione del fine trattamento;
   - registrazione delle rivalutazioni previste;

- richieste di rimborsi (*Risk Sharing*);
- inserimenti relativi ad alcuni medicinali;
- richieste di dispensazione medicinali;
- avvenute dispensazioni medicinali;
- segnalazioni di ADR.

4) Non contestualità tra l'utilizzo del medicinale e l'inserimento della richiesta che ne attesti la presenza/mancanza di tossicità nelle precedenti somministrazioni e/o effettuazione delle rivalutazioni;
5) Dispensazione e/o allestimento delle terapie in assenza di inserimento della relativa scheda AIFA sul Registro;
6) Segnalazioni ADR in assenza di avvenuta somministrazione del medicinale;
7) Presenza di un'unica richiesta di medicinale relativa a più cicli di terapia o più somministrazioni;
8) Errori di dosaggio nelle richieste di medicinali inserite;
9) Richiesta di medicinali relative a unità posologiche non corrispondenti alla confezione con relativa impossibilità di scarico da parte della farmacia;
10) Incongruenze tra quantità di medicinali richiesti e quantità medicinali dispensati;
11) Problematiche relative a pazienti dimessi dall'ospedale ed in continuità di cura domiciliare connesse alle inesattezze come in precedenza elencato;

Problematiche relative alla struttura ed alla gestione del Registro AIFA-Onco:

1) Tempi di risposta alle *query* molto lunghi;
2) Problemi relativi alla tempistica delle richieste di rimborsi;
3) Struttura delle schede di richiesta di medicinali che non consente la registrazione di terapie personalizzate;
4) Scarsa flessibilità del sistema informatico nell'inserimento dei dati di rivalutazione dei trattamenti;
5) Impossibilità ad effettuare lo scarico in unità posologiche ma solo in confezioni, con conseguente difficoltà nella gestione delle terapie personalizzate.

Metodi e strumenti per il superamento delle criticita'

Metodi e strumenti utilizzati per affrontare le problematiche relative all'inserimento dati ed alle attività degli operatori sanitari coinvolti

1) Sensibilizzazione del personale medico tramite:
   - Incontri periodici;
   - Presenza e supporto in reparto del farmacista;
   - Produzione ed invio report,promemoria ed aggiornamenti via e-mail;
2) Disponibilità nel fornire supporto negli inserimenti, aggiornamenti e altre informazioni relative al Registro AIFA-Onco;
3) Distribuzione di materiale informativo per l'aggiornamento e la gestione del Registro, per le indicazioni dei medicinali da registrare e dei tempi richiesti dal sistema per l'inserimento delle rivalutazioni;
4) Sensibilizzazione dei farmacisti ospedalieri per le dispensazione/allestimento di medicinali sottoposti a monitoraggio, solo previo accertamento dell'avvenuta imputazione dei dati sul Registro;
5) Individuazione di dati mancanti nei registri e conseguente aggiornamento/integrazione mediante:
   - Analisi dei protocolli allestiti presso le Unità di Farmaci Antiblastici;
   - Analisi delle richieste pervenute ai servizi farmaceutici di distribuzione diretta dei farmaci ai pazienti in dimissione;
   - Analisi delle cartelle cliniche oncologiche;

- Invio di report ai medici prescrittori comprensivi delle incongruità riscontrate;
- Utilizzo dello specifico strumento "promemoria" inserito nel Registro AIFA-Onco per le schede incomplete.

6) Verifica della congruenza tra i dati contenuti nel Registro ed i medicinali effettivamente erogati al paziente;
7) Monitoraggio ed aggiornamento giornaliero del Registro;
8) Correzione degli errori pre-esistenti tramite *query*;
9) Inserimento "rivalutazioni" e "fine trattamento" con inoltro delle richieste di rimborso agli uffici competenti;
10) Attività coordinata con i farmacisti operanti nei servizi farmaceutici territoriali e nelle farmacie convenzionate per la continuità assistenziale;
11) Segnalazione costante ad AIFA e Cineca per evidenziare criticità o azioni migliorative per la gestione del Registro AIFA-Onco (superamento dei ritardi delle *query,* aggiornamento delle schede, ecc..)

* * *

INDICATORE DI PROCESSO: Monitoraggio delle prescrizioni *off label* dei medicinali
METODO DI CALCOLO: N. di prescrizioni di medicinali *off label* approvate dall'apposito organismo Aziendale / N. totale di prescrizioni di medicinali *off label* rilevate
FREQUENZA DI RACCOLTA: mensile
FREQUENZA DI CALCOLO: trimestrale

Criticità riscontrate
Problematiche specifiche

1) Mancanza di:
   - procedure interne per l'approvazione di un uso *off label o* della loro implementazione;
   - idonei strumenti di informazione per la prescrizione di un medicinale *off label*;
   - conoscenza delle procedure di approvazione delle richieste d'uso *off label*
   - un archivio storico di prescrizioni *off label* autorizzate
2) Timore di eccessiva burocratizzazione/colpevolizzazione nella segnalazione della prescrizione di un medicinale *off label*;

Metodi e strumenti per il superamento delle criticita'
Metodi e strumenti utilizzati per affrontare le problematiche specifiche

1) Preparazione ed approvazione di procedure per l'autorizzazione all'uso dei medicinali *off label,* laddove non esistenti;
2) Adozione di specifiche Linee Guida
3) Individuazione di usi *off label* mediante:
   - Analisi dei registri AIFA- Onco;
   - Analisi delle preparazioni galeniche allestite presso le Unità Farmaci Antiblastici;
   - Analisi delle richieste pervenute ai servizi farmaceutici di distribuzione diretta dei farmaci a pazienti in dimissione;
   - Analisi delle cartelle cliniche del Dipartimento Onco-Ematologico;
4) Presenza in reparto del farmacista ed attività di informazione relativa agli usi *on label - off label*;
5) Supporto alla elaborazione delle richieste e alla raccolta della documenta-

zione scientifica per l'autorizzazione di prescrizioni *off label* (letteratura, studi, compilazione del dossier, etc.);
6) Diffusione di materiale informativo relativo ad usi *on label - off label* (Legge n. 648/96) sia di medicinali antiblastici sia delle terapie di supporto.

* * *

INDICATORE DI PROCESSO: Riduzione del valore in euro delle scorte dei medicinali nell'armadio di reparto
METODO DI CALCOLO: Valore totale in Euro dei medicinali nell'armadio di reparto nel periodo di controllo/ Valore totale in Euro dei medicinali nell'armadio di reparto stesso periodo anno precedente
FREQUENZA DI RACCOLTA: trimestrale
FREQUENZA DI CALCOLO: trimestrale

Criticità riscontrate
Problematiche specifiche
1) Presenza di:
   - scorte eccessive di medicinali, ivi comprese molecole ad alto costo in quantità superiore alla media mensile dei consumi;
   - specialità medicinali sovrapponibili per equivalenza terapeutica (es. specialità originator vs. equivalenti);
   - molecole inutilizzate;

Metodi e strumenti per il superamento delle criticita'
Metodi e strumenti utilizzati per affrontare le problematiche specifiche
1) Inventario dei medicinali presenti nell'armadio di reparto;
2) Valutazione iniziale dello stato dell'arte dei consumi attraverso l'elaborazione di un report utilizzando il sistema informatico Aziendale per il carico e lo scarico dei beni farmaceutici;
3) Supporto al personale infermieristico per la gestione ottimale delle scorte nell'armadio di reparto (es. inserimento di scorte di sicurezza);
4) Stesura di prontuari terapeutici di reparto mediante il coinvolgimento del personale medico (scelta di molecole sulla base di appropriatezza d'uso e impieghi terapeutici specifici);
5) Verifica e riduzione delle scorte giacenti in reparto di medicinali inutilizzati attraverso il "reso in farmacia";
6) Recupero immediato di medicinali ad alto costo nel caso di fine trattamento;
7) Introduzione di sistemi di richiesta personalizzata per alcune categorie di farmaci al fine di avere un monitoraggio intensivo del consumo e dell'appropriatezza di utilizzo.

* * *

INDICATORE DI ESITO: Diminuzione delle riospedalizzazioni per eventi/reazioni avverse da medicinali
METODO DI CALCOLO: N. di pazienti riospedalizzati ad una settimana dalla dimissione a causa di eventi/reazioni avverse da medicinali/ N. di pazienti dimessi
FREQUENZA DI RACCOLTA: mensile
FREQUENZA DI CALCOLO: trimestrale

Criticità riscontrate
Problematiche generali
Inizialmente si era pensato di ottenere il dato dagli accessi al pronto soccorso a seguito di riospedalizzazione dovuta ad ADR.
Non si è potuto utilizzare in modo completamente soddisfacente tale metodologia per i seguenti motivi:
1) alcune strutture non erano dotate di pronto soccorso;
2) la specificità della patologia oncologica non ha permesso di valutare se le riospedalizzazioni fossero dovute alle condizioni cliniche del paziente o ad ADR

Si è ritenuto opportuno, pertanto, rilevare il dato anche utilizzando le schede di segnalazione di Farmacovigilanza.
Problematiche specifiche
1) Insufficiente segnalazione di ADR;
2) Accessi al pronto soccorso difficilmente rapportabili ad ADR, soprattutto per il paziente oncologico.

Metodi e strumenti per il superamento delle criticita'
Metodi e strumenti utilizzati per affrontare le problematiche specifiche
1) Sensibilizzazione dei medici e degli infermieri alla segnalazione di ADR;
2) Distribuzione a tutto il personale sanitario della scheda di segnalazione di ADR ministeriale e relative istruzioni per la sua compilazione;
3) Controllo presso il Dipartimento onco-ematologico e il pronto soccorso delle cartelle cliniche dei pazienti con sintomi riconducibili ad una ADR;
4) Analisi delle schede di farmacovigilanza relative al Dipartimento di onco-ematologia nel periodo in esame;
5) Analisi degli accessi al pronto soccorso a seguito di ADR considerando i seguenti elementi: data di dimissione dal reparto; data dell'ultima terapia farmacologica somministrata; data di insorgenza della ADR; data di accesso al pronto soccorso.

* * *

INDICATORE DI ESITO: Registrazione di *near miss*
METODO DI CALCOLO: N. *near miss* registrati nel periodo di controllo/ N. *near miss* registrati nel stesso periodo anno precedente
FREQUENZA DI RACCOLTA: mensile
FREQUENZA DI CALCOLO: trimestrale

Criticità riscontrate
Problematiche specifiche
1) Assenza di procedure e di specifici sistemi di segnalazione (in alcune realtà coinvolte);
2) Assenza di continuità di registrazione e di specifica modulistica (in alcune realtà coinvolte);
3) Scarsa sensibilizzazione alla segnalazione ed alla individuazione di *near miss* da parte degli operatori sanitarii.

Metodi e strumenti per il superamento delle criticita'
Metodi e strumenti utilizzati per affrontare le problematiche specifiche
Sensibilizzazione del personale sanitario medico ed infermieristico alla segnalazione tramite:

1) Riunioni periodiche;
2) Condivisione di un metodo appropriato di segnalazione;
3) Attività di coordinamento con le Unità di *Quality Risk Management* (laddove presenti);
4) Coinvolgimento della Direzione Sanitaria all'avvio di
   a. una procedura specifica
   b. realizzazione di schede di segnalazione (laddove non presenti)
   c. elenco di potenziali eventi traendo spunto da:
      i. eventi che non si sono verificati perché sono stati intercettati
      ii. che si sono verificati, senza causare tossicità,e che non sono stati intercettati.
5) Istituzione di un registro di "monitoraggio delle prescrizioni", nel quale riportare le problematiche che avrebbero potuto rappresentare *near miss*;
6) Sensibilizzazione di tutti farmacisti ospedalieri operanti nella struttura (distribuzione diretta, specialità medicinali, etc.);

* * *

INDICATORE DI ESITO: Qualità percepita del servizio
METODO DI CALCOLO: N operatori sanitari soddisfatti/N di operatori sanitari intervistati; N pazienti soddisfatti/N di pazienti intervistati
FREQUENZA DI RACCOLTA: mensile
FREQUENZA DI CALCOLO: trimestrale

La rilevazione di questo indicatore è stata effettuata attraverso la somministrazione agli operatori sanitari (medici ed infermieri) e ai pazienti di specifici questionari (Mod. 15.1 e Mod. 15.2).

Criticità riscontrate
Problematiche specifiche
1) Inizialmente il farmacista non era percepito come figura professionale operativa in reparto;
2) Impossibilità dell'unico farmacista individuato di essere sempre presente a tutti gli aggiornamenti della terapia e contemporaneamente in tutti i reparti del Dipartimento di Onco-Ematologia;

Metodi e strumenti per il superamento delle criticita'
Metodi e strumenti utilizzati per affrontare le problematiche specifiche
1) Partecipazione al giro visita offrendo il necessario supporto nelle decisioni terapeutiche;
2) Colloqui personalizzati con i singoli pazienti, al momento della dimissione, utili nel fornire informazioni circa la terapia farmacologica prescritta all'atto della dimissione (*counseling*);
3) Informazioni al personale infermieristico sulla gestione corretta dei medicinali e dei dispositivi medici presenti nell'armadio di reparto;
4) Stesura e consegna al paziente di opuscoli contenenti informazioni sulla terapia farmacologia.

Sono riportati di seguito i questionari di valutazione della soddisfazione del personale medico ed infermieristico e paziente.

Mod 15.1

QUESTIONARIO DI VALUTAZIONE DELLA SODDISFAZIONE DEL PERSONALE MEDICO ED INFERMIERISTICO

Gentile Dottoressa/ Egregio Dottore
Le chiediamo qualche minuto di attenzione per compilare questo questionario che ci aiuterà a individuare quali aspetti del servizio debbano essere migliorati.
Nel rispetto della tutela dei Suoi dati personali, come previsto dalla legge sulla privacy, quanto Lei indicherà sarà trattato in modo anonimo e a soli scopi statistici, senza alcuna possibilità di risalire alla persona che lo ha compilato.

SEZIONE 1

1.1
❏ Azienda Ospedaliero Universitaria "San Giovanni Battista" (Le Molinette) Torino
❏ Istituto Oncologico Veneto IRCCS, Padova
❏ Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti, Ancona
❏ Istituto Tumori "Giovanni Paolo II", Bari
❏ Ospedale San Vincenzo, Taormina (ME)

SEZIONE 2

Negli ultimi mesi ha prestato servizio presso questo reparto un Farmacista proveniente dalla Farmacia Interna dell'Ospedale. In base all'esperienza effettuata ed alle Sue considerazioni personali:

2.1 Ritiene utile il supporto di un Farmacista nelle attività a contatto con il personale medico ed infermieristico?

PERSONALE MEDICO	Per niente	Poco	Abbastanza	Molto
Supporto nella fase di prescrizione				
Verifica della corrispondenza tra protocollo standard e protocollo prescritto				
Informazione sui farmaci				
Supporto nella compilazione della documentazione				

PERSONALE INFERMIERISTICO	Per niente	Poco	Abbastanza	Molto
Supporto per la gestione dell'inventario				
Controllo dello stoccaggio dei farmaci				
Preparazione della terapia				
Informazione sui farmaci				
Supporto informativo nella fase di preparazione e conservazione della terapia				

2.2 Secondo la sua esperienza l'attività del Farmacista in reparto è stata di supporto per i pazienti?
❑ Sempre
❑ Il più delle volte
❑ Raramente
❑ Mai

2.3 In particolare

	Per niente	Poco	Abbastanza	Molto
Spiegazione riguardo gli effetti dei farmaci somministrati				
Consigli in merito alla gestione della terapia				
Spiegazione e suggerimenti riguardo la terapia da effettuare dopo la dimissione				

SEZIONE 3

3.1 Ritiene utile ed ampliabile ad altri Reparti/Servizi la presenza di un farmacista che aiuti il paziente riguardo la terapia e la gestione del farmaco?
❑ Per niente
❑ Poco
❑ Abbastanza
❑ Molto

3.2 Ritiene utile ed ampliabile ad altri Reparti/Servizi la presenza di un farmacista che supporti il personale medico e Infermieristico in merito alla terapia ed alla gestione del farmaco?
❑ Per niente
❑ Poco
❑ Abbastanza
❑ Molto

3.3 Ritiene positiva l'esperienza effettuata con la presenza del Farmacista?
❑ Sì Se sì, per quali motivazioni:
- ❑ Possibilità di confronto e/o consiglio
- ❑ Alleggerimento carico lavorativo
- ❑ Altro (specificare)……..

❑ NO Se no, per quali motivazioni?
- ❑ Confronto e/o consiglio non necessario
- ❑ Ulteriore presenza in reparto
- ❑ Confusione dei ruoli
- ❑ Altro (specificare)……..

Osservazioni:

_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____

GRAZIE PER LA COLLABORAZIONE E PER IL TEMPO CHE CI HA DEDICATO

Mod.15.2

QUESTIONARIO DI VALUTAZIONE DELLA SODDISFAZIONE DEL PAZIENTE

Gentile Signora/ Egregio Signore
Le chiediamo qualche minuto di attenzione per compilare questo questionario che ci aiuterà a individuare quali aspetti del servizio debbano essere migliorati. Nel rispetto della tutela dei Suoi dati personali, come previsto dalla legge sulla privacy, quanto Lei dirà sarà trattato in modo anonimo e a soli scopi statistici. Le chiediamo pertanto di rispondere senza timore alle domande.

SEZIONE 0

0.1
❑ Azienda Ospedaliero Universitaria "San Giovanni Battista" (Le Molinette) Torino
❑ Istituto Oncologico Veneto IRCCS, Padova
❑ Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti, Ancona
❑ Istituto Tumori "Giovanni Paolo II", Bari
❑ Ospedale San Vincenzo, Taorimina (ME)

SEZIONE 1

1.1
❑ Degenza ordinaria, reparto ……
❑ Day Hospital, reparto ……
❑ Ambulatorio, reparto ……

1.2 Se degenza ordinaria, durata del ricovero:
❑ Meno di 7 giorni
❑ tra 7 e 15 giorni
❑ Più di 15 giorni

SEZIONE 2

2.1 Chi compila il questionario:
❑ Paziente
❑ Familiare o altra persona

2.2 Paziente:
❑ Maschio
❑ Femmina

2.3 Anno di nascita: _____

2.4 Grado di istruzione:
❑ Licenza elementare
❑ Licenza di scuola media inferiore
❑ Licenza di scuola media superiore
❑ Laurea o diploma universitario
❑ Altro

SEZIONE 3

Durante il suo ricovero ha prestato servizio presso questo reparto un Farmacista proveniente dalla Farmacia Interna dell'Ospedale

3.1 Lei era a conoscenza della presenza del Farmacista?
❑ Si
❑ No
❑ Non so

3.2 Il farmacista si è presentato a Lei, dicendo di essere Farmacista?
❑ Si
❑ No
❑ Non so

3.3 Durante il giro visita il Farmacista era presente con il Medico?
❑ Sempre
❑ Il più delle volte
❑ Raramente
❑ Mai

3.4 Durante il giro visita il farmacista Le ha fornito consigli in merito alla terapia?
❑ Si
❑ No
❑ Non so

3.5 Il farmacista le ha spiegato come proseguire la terapia una volta giunto a casa?
❑ Si
❑ No
❑ Non so

3.6 Le ha spiegato come comportarsi nel caso di effetti indesiderati del farmaco?
❑ Sì e in modo molto chiaro
❑ Sì, ma non molto chiaramente
❑ Solo accennato
❑ Per niente

3.7 Lei è soddisfatto di:

	Per niente	Poco	Abbastanza	Molto
Gentilezza, cordialità				
Disponibilità ad ascoltare le richieste sue o dei parenti				
Chiarezza nel darle spiegazioni				

3.8 Secondo la sua esperienza l'attività del farmacista in reparto Le è stata d'aiuto?
❑ Per niente
❑ Poco
❑ Abbastanza
❑ Molto

SEZIONE 4

4.1Ritiene utile la presenza di un farmacista che aiuti il paziente riguardo la terapia?
❑ Per niente
❑ Poco
❑ Abbastanza
❑ Molto

4.2 C'è qualcosa del personale sanitario o del servizio che non La soddisfa e che vorrebbe fosse migliorata?

_____
_____
_____
_____
_____

GRAZIE PER LA COLLABORAZIONE E PER IL TEMPO CHE CI HA DEDICATO

ANALISI DEI DATI

I dati raccolti per ciascun indicatore sono stati analizzati in modo separato per ognuna delle cinque Aziende Sanitarie coinvolte, confrontando il II semestre 2010 (periodo della fase di sperimentazione) con il precedente semestre 2010.

Quanto sopra al fine di valutare l'impatto dell'introduzione della figura del Farmacista di Dipartimento nell'ambito delle attività relative agli specifici indicatori di processo e di esito individuati.

I risultati di tali analisi sono riportati nel paragrafo 15.3.

Per motivi di riservatezza nella rappresentazione dei risultati le cinque strutture sono state genericamente denominate con lettere dell'alfabeto.

15.3 Il monitoraggio degli indicatori: risultati della fase sperimentale

Le analisi condotte hanno lo scopo principale, come accennato nei capitoli precedenti, di fornire un esempio operativo che evidenzi potenzialità e limiti dei diversi indicatori presentati. L'attenzione è dunque duplice, sulle caratteristiche e limiti dell'indicatore e su quanto è stata d'aiuto la presenza del Farmacista di Dipartimento nel conseguire i risultati attesi. Naturalmente le differenze riscontrate possono racchiudere situazioni molto differenti che, in alcune occasioni, rimandano necessariamente ad indagini più complesse con disegni appositamente definiti.

Un'ultima precauzione va osservata considerando questi risultati: quando si confrontano statistiche ricavate da un numero limitato di periodi, nel nostro caso due semestri a confronto, non si può prescindere da quello che è l'andamento generale del fenomeno.

I risultati sono forniti in una tabella comparativa (Tabella n.15.IV) dove è possibile confrontare tutti gli indicatori calcolati, divisi per semestre e struttura di rilevazione.

Innanzitutto è necessario evidenziare le differenze strutturali fra le cinque Aziende Sanitarie dove la rilevazione è stata condotta, oltre a quanto detto nei capitoli introduttivi riguardo ai criteri di scelta e le opportunità che si sono presentate per svolgere la ricerca. Per tale motivo sono descritti come indicatori generici di volume potenziale d'attività, il numero totale di posti letto dell'Azienda e quelli relativi ai reparti di oncoematologia dove la rilevazione è stata condotta. Nell'analisi delle cinque strutture sanitarie, tali indicatori forniscono un denominatore su cui basare i confronti quantitativi relativi ad indicatori di prodotto.

Indicatori di processo-appropriatezza prescrittiva.

Prescrizioni conformi al Registro AIFA-Onco

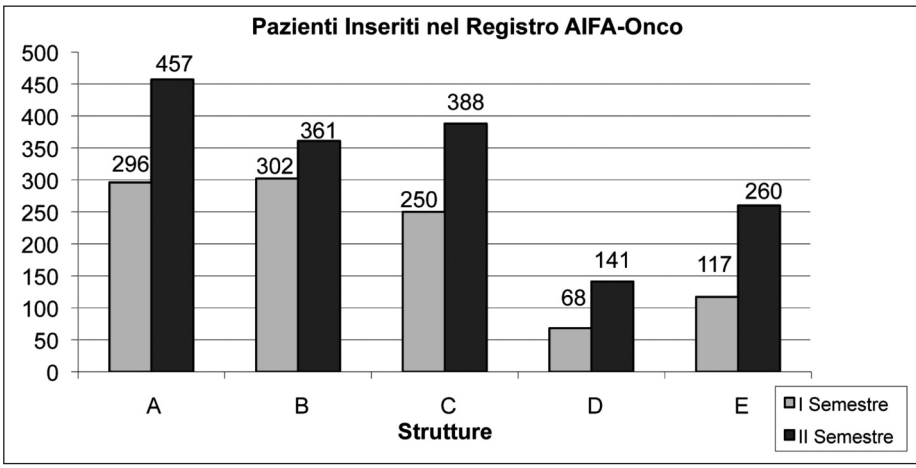
Il Registro AIFA-Onco, per la sua diffusione ed omogeneità d'uso in tutte le strutture del territorio nazionale, rappresenta un'ottima base per il monitoraggio di indicatori dettagliati. Per questo la completezza delle registrazioni costituisce il basilare punto di partenza per la costruzione di indicatori più complessi. Nel nostro caso si osserva un aumento del numero di registrazioni in tutte le Aziende partecipanti, maggiore laddove si partiva da un numero più limitato di registrazioni (Figura n. 15.1).

Tabella 15.IV

Risultati della rilevazione effettuata in 5 strutture nei reparti di Oncologia ed Ematologia nel 2010 e 2011											
AZIENDA		**A**		**B**		**C**		**D**		E	
INDICATORE		N	% Variazione	N	% Variazione	N	% Variazione	N	% Variazione	N	% Variazione
Posti letto Totali		1288		NA		980		130		222	
Posti letto OncoEmato		94		NA		70		30		30	
ONCO-AIFA											
Pazienti inseriti	I SEM	296		302		250		68		117	
	II SEM	457	54,4%	361	19,5%	388	55,2%	141	107,4%	260	122,2%
Schede chiuse	I SEM	33		21		8		3		7	
	II SEM	84	154,5%	46	119,0%	139	1637,5%	21	600,0%	55	685,7%
Rimborsi	I SEM	0		7		4		7		1	
	II SEM	7		20		68		0		21	
Eventi avversi	I SEM	40		4		3		NA		NA	
(variazione % su totale inseriti)	II SEM	118	91,1%	4	NA	0	NA	NA		NA	
Rivalutazioni	I SEM	50		21		6		11		7	
(variazione % su totale inseriti)	II SEM	172	35,1%	119	158,7%	174	66,9%	117	51,9%	75	36,4%
Dispensazioni	I SEM	54%		37,3%		20,0%		95,4%		136	
	II SEM	94%	74,1%	53,3%	43,1%	70,9%	253,8%	98,9%	3,7%	761	459,6%
Prestazioni Conformi	I SEM	0,77		1		0,476		0,19		0,4	
	II SEM	0,90	17,8%	1		1	110,1%	0,53	173,7%	0,84	91,9%
OFF LABEL											
n° richieste	I SEM	16		11		8		NA		7	
	II SEM	35	118,8%	13	18,2%	13	62,5%	4		NA	
n° approvati	I SEM	10		8		6		NA*		NA*	
(variazione % su totale inseriti)	II SEM	26	18,9%	12	26,9%	9	-7,7%	4		NA*	
SCORTE											
	I SEM	112580		197822		64279		26950		NA**	
	II SEM	35758	-68,2%	91831		7726	-88,0%	18300	-32,1%	22691	
RIOSPEDALIZZAZIONI (surrogato)											
segnalazioni	I SEM	70		NA		7	§	NA		NA**	
	II SEM	28	-60%	NA		3	-57,1%	NA		3	
NEAR MISS											
segnalazioni	I SEM	6		NA*		10		2		NA*	
	II SEM	10		50		11		10		6	NA

* E' stata istituita la procedura
** Non è stato possibile attivare la rilevazione nel primo semestre
§ Sono state unicamente utilizzate le schede di dimissione

Figura 15.1 - Indicatori di processo-appropriatezza prescrittiva



Analogamente il numero di schede chiuse per fine trattamento ed il numero di richieste di rimborsi sono aumentati notevolmente, ma anche in quest'ultimo caso, si può parlare di avvio di un'attività precedentemente assente.

Il numero di eventi avversi è un importante indicatore di esito, ma in questo caso ne viene valutata soprattutto la completezza di compilazione. Relativamente all'aumento significativo di completezza di compilazione delle schede di eventi avversi, solo nella Azienda A si può dire che sia stato registrato un risultato positivo.

Anche gli altri indicatori di appropriatezza, quali il numero di rivalutazioni, dispensazioni e prestazioni conformi è aumentato in misura maggiore laddove la pratica di registrazione era già adeguata e in modo minore dove tale pratica era ancora saltuaria. Le percentuali di variazione fra i semestri, per gli eventi avversi nella struttura A, e le variazioni nelle rivalutazioni per tutte le strutture sono state calcolate tenendo conto del numero di pazienti inseriti nel registro AIFA-Onco, come denominatore.

Monitoraggio delle prescrizioni *off label* dei medicinali

L'indicatore considerato, soffre di una limitata pratica di attivazione da parte dei medici delle richieste d'uso *off label* di medicinali.

La presenza del Farmacista di Dipartimento ha senz'altro aumentato il volume e l'appropriatezza di questa procedura, ma resta da chiedersi quale sia la reale consistenza dell'uso *off label* di medicinali e per questo sarebbe necessaria una valutazione *ad hoc*. Va comunque considerato che in alcune realtà, non essendo implementata una specifica procedura per l'autorizzazione delle prescrizioni *off label*, non è stato possibile nemmeno un sistema di rilevazione passivo. Laddove invece c'era una specifica procedura si è passati dal 70-80% circa di richieste approvate a più del 90%.

Indicatori di processo-organizzazione della gestione dei farmaci in reparto

Ottimizzaizone dei farmaci in reparto

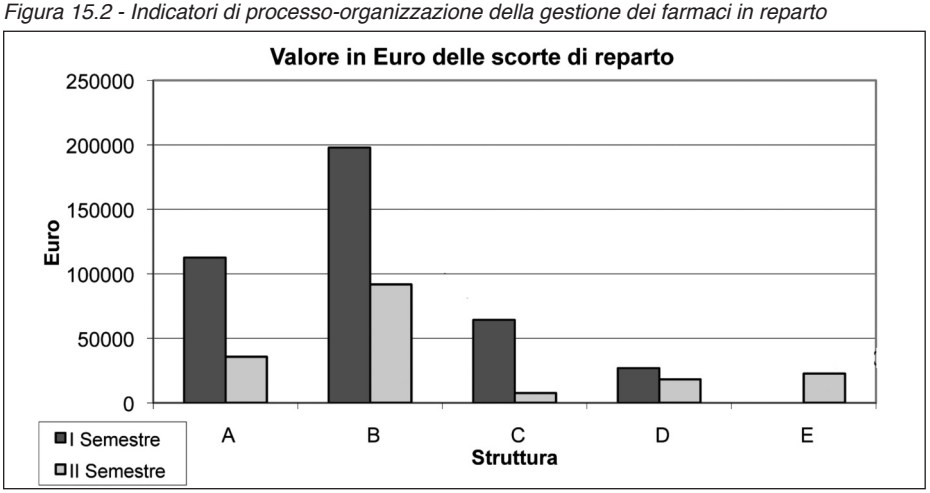
Un effetto positivo dell'attività del Farmacista di Dipartimento è stato quello di controllo delle scorte di medicinali disponibili nel reparto. La rilevazione, effettuata costruendo una fotografia in un preciso momento delle scorte presenti, espresse come totale del valore in Euro dei medicinali, ha evidenziato una notevole riduzione delle scorte in tutti i reparti delle Aziende esaminate (Figura n. 15.2). Il risparmio è stato notevole in alcune situazioni, sino all'88%, ma comunque sempre rilevante (-32% nel caso minore). Questo risultato è senz'altro positivo, pur considerando che tale risparmio si inserisce in una più generale tendenza alla razionalizzazione della gestione delle scorte di medicinali in tutti gli ospedali.

Indicatori di esito-sicurezza dei trattamenti farmacologici

Riduzione delle riospedalizzazioni per eventi/reazioni avverse da medicinali - Registrazione dei *near miss*

Questi indicatori hanno dimostrato una difficoltà intrinseca di rilevazione sistematica, come testimonia la mancanza di numerosi dati ed il ricorso ad un indicatore surrogato per le riospedalizzazioni, ricavato dalle schede di segnalazione di reazione avversa da farmaci (cfr paragrafo 15.2). Per entrambi gli indicatori non è stato possibile ricavare dati significativi per i motivi illustrati nel paragrafo 15.4. Va rilevata, tuttavia, una maggiore attenzione alla segnalazione di *near miss*. Per indicatori così specifici, infatti, andrebbero condotti studi epidemiologici *ad hoc* con disegno appropriato caso-controllo o di coorte. Come nota positiva va sottolineato che la presenza del Farmacista di Dipartimento ha comunque contribuito alla predisposizione della procedura di segnalazione dei *near miss*, quando assente e, laddove la procedura era già stata attivata, ha favorito l'aumento delle segnalazioni.

Figura 15.2 - Indicatori di processo-organizzazione della gestione dei farmaci in reparto



Conclusioni riassuntive

I risultati di questa sperimentazione sull'uso di indicatori per monitorare l'attività di gestione del farmaco in ospedale hanno evidenziato una situazione che testimonia delle potenzialità di miglioramento e di intervento in questo settore. Se da un lato, infatti, la diffusione di sistemi organizzati di monitoraggio dell'uso dei farmaci procede con molta difformità a seconda delle diverse scelte organizzative all'interno dei presidi ospedalieri, dall'altro lato, l'introduzione del farmacista ospedaliero porta ad un evidente miglioramento dell'organizzazione, testimoniata dagli indicatori analizzati. Ma anche, laddove assente un sistema di monitoraggio, il farmacista ospedaliero, si fa promotore dell'iniziativa di introdurre o di promuovere i sistemi informativi necessari per il monitoraggio.

Qualità percepita

La valutazione del grado di soddisfazione percepita da parte dei pazienti e degli operatori sanitari (medici ed infermieri) dalla presenza della figura del Farmacista di Dipartimento si è basata su due questionari (cfr paragrafo 15.2).

I questionari sono stati redatti:

- utilizzando domande a risposta chiusa o a scale di valutazione di immediata comprensione;
- tenendo conto delle caratteristiche della popolazione rispondente: ad esempio, nella stesura delle domande per il paziente, si sono evitati temi troppo sensibili e intrusivi;
- analizzando effettivamente le attività dei farmacisti presso i reparti coinvolti nella sperimentazione e curando in modo formale la struttura del questionario (logo SIFO, breve introduzione al questionario per spiegare gli obiettivi dello stesso, informativa sulla riservatezza e rispetto della *privacy*);
- inserendo un numero di domande accettabile per il compilatore;
- redigendo le domande in forma semplice, evitando una formulazione suggestiva, dando alle domande un significato univoco, evitando sovrapposizioni tra domande, ma consentendo un *cross-check* della coerenza delle risposte;
- inserendo nella sezione introduttiva domande filtro iniziali, quali grado di istruzione e anno di nascita dei rispondenti, potenzialmente utili in sede di analisi dei dati, qualora gli stessi fossero stati sufficientemente numerosi per poter effettuare elaborazioni per classi di età e livello di istruzione;
- inserendo una domanda aperta alla fine del questionario.

E' stata infine effettuata una validazione dei questionari su potenziali *responder* e da parte del Gruppo di Lavoro del Progetto.

I questionari di valutazione del grado di soddisfazione del paziente e del personale medico-infermieristico sono stati compilati in quattro delle cinque realtà aziendali. La numerosità del campione (54 rispondenti per il questionario "Pazienti" e 34 per il questionario "Personale medico / infermieristico") (Tab 15.V)

non ha consentito di effettuare delle sotto-analisi per classi di *responder*, se non distinguendo per Aziende Sanitarie (questionario "Pazienti") e per tipologia di compilatore (paziente / parente del paziente, per il questionario "Pazienti"; medico / infermiere, per il questionario "Personale medico / infermieristico).

Risultati dell'indagine sulla valutazione della soddisfazione dei pazienti

Il numero complessivo dei rispondenti al questionario sulla soddisfazione dei pazienti è pari a 54, di cui 8 nell'Azienda A, 9 nell'Azienda B, 16 nell'Azienda C e 21 nell'Azienda D. In quasi tutti i casi si tratta di pazienti ricoverati in regime di degenza, presso il reparto di Oncologia, con una prevalenza di ricoveri inferiori ai 7 giorni. I *responder* sono in maggior numero maschi (65,4% sul totale). Nel 31,5% la compilazione del questionario è stata effettuata da parenti del paziente o altre persone prossime ad esso.

*Tabella 15.V - Distribuzione rispondenti (n=54)**

	N°	%
AZIENDA A	8	14,8
AZIENDA B	9	16,7
AZIENDA C	16	29,6
AZIENDA D	21	38,9
PAZIENTE	37	68,5
PAZIENTE / ALTRO	17	31,5
DONNE	18	34,6
UOMINI	34	65,4

** In due casi i rispondenti non hanno compilato il campo Uomini / Donne*

Quasi il 60% dei *responder* ha dichiarato di essere a conoscenza della presenza di un farmacista in reparto ed il 55,6% ha affermato che il farmacista si è a lui/lei presentato come tale (15.VI).

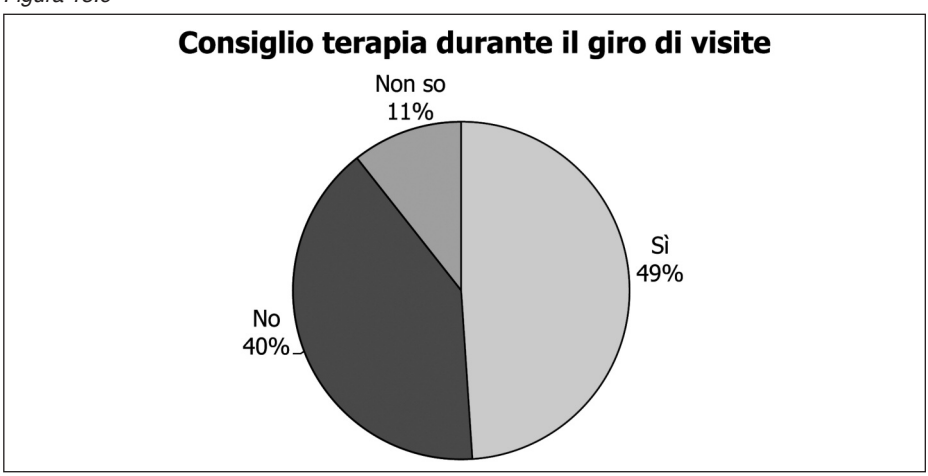
Tabella 15.VI - Identificazione del farmacista (n=54)

	SI	NO
Eri a conoscenza della presenza del farmacista in reparto?	59,3%	37,0%
Il Farmacista si è presentato come tale?	55,6%	35,2%

Dalle fig. 15.5 risulta che il 56% dei rispondenti ha evidenziato la presenza del farmacista, di questi il 15% durante tutte le visite in reparto e nel 41% nella maggior parte delle stesse. Solo il 17% dei rispondenti non ha percepito la presenza del il farmacista, come tale, durante il giro di visite.

Figura 15.5

Figura 15.6



Nella fig. 15.6 si evidenzia che nel 50% dei casi il farmacista ha fornito il proprio consiglio al paziente sulla terapia.

La rilevazione dei dati sulla presenza del farmacista in fase di somministrazione della terapia e della sua attività di consiglio è fortemente inficiata dalla mancata risposta alla domanda in diverse realtà. Emerge comunque come nel 58% (Fig.15.7) dei casi il farmacista svolga un importante ruolo di spiegazione / consiglio sulla terapia

Figura 15.7

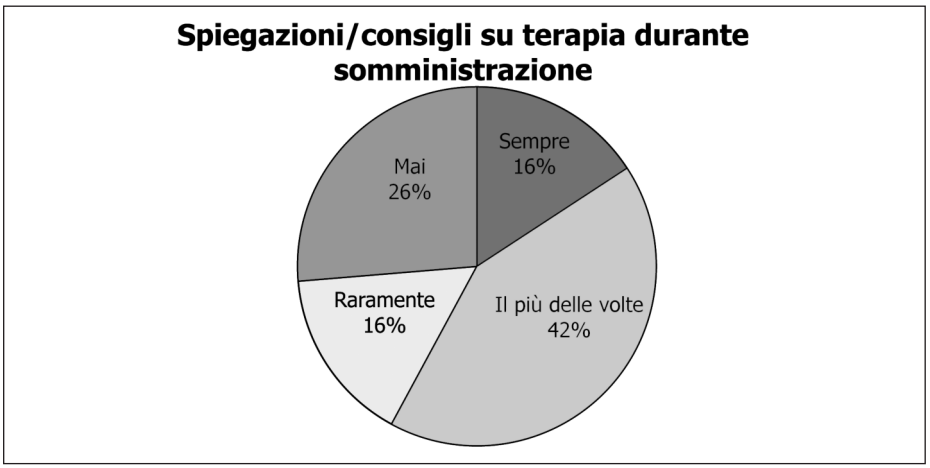
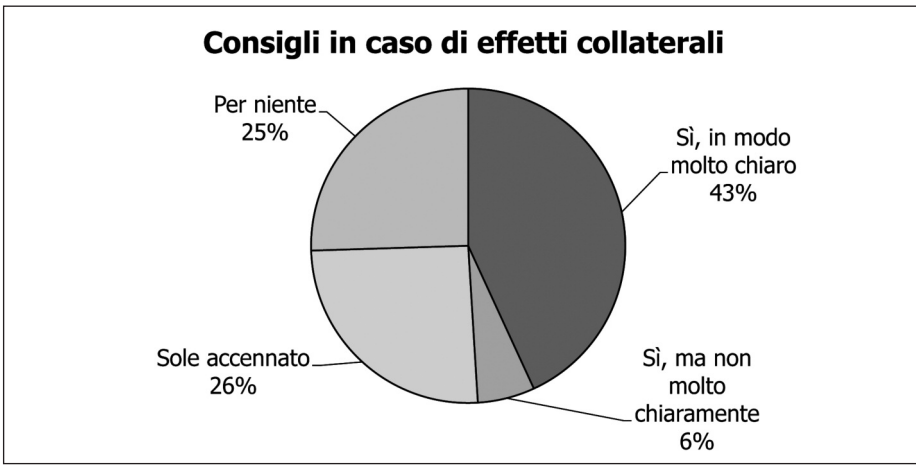


Figura 15.8

Una delle attività più rilevanti è quella di informazione al paziente, all'atto della dimissione, sulla terapia a domicilio e sui suoi effetti collaterali. Nel 58% dei casi il farmacista ha dato al paziente (o al parente del paziente) spiegazioni su come proseguire la terapia a domicilio. I *responder*, nel 50% dei casi circa, hanno poi affermato di avere avuto consiglio / informazioni sugli effetti collaterali e solo un'esigua minoranza (6%) ha dichiarato che la comunicazione del farmacista è stata poco chiara. (Fig.15.8 e 15.9)

Figura 15.9



Il giudizio di soddisfazione sul Farmacista di Dipartimento è sostanzialmente positivo, con valori di soddisfazione elevata sia per la dimensione della gentilezza e cordialità, sia per la disponibilità dimostrata ad ascoltare le richieste di pazienti e parenti, sia per la chiarezza delle spiegazioni (in coerenza con quanto sopra specificato per l'attività di consiglio sugli effetti collaterali). Anche la valutazione complessiva sull'esperienza del Farmacista di Dipartimento è positiva. (Tab 15.VI e Tab 15.VII)

Tabella 15.VI - La valutazione di soddisfazione percepita dal responder (n=52; n=49; n=51)

VALUTAZIONE DELLA SODDISFAZIONE							
Valore medio (1-4)*	**Totale**	**Paziente**	**Parente**	**Azienda A**	**Azienda B**	**Azienda C**	**Azienda D**
Gentilezza, cordialità	3,4	3,4	3,5	3,8	3,8	3,3	3,2
Disponibilità all'ascolto	3,3	3,3	3,4	3,5	3,7	3,4	3,1
Chiarezza	3,4	3,4	3,4	3,5	3,8	3,4	3,2
L'ESPERIENZA DEL FARMACISTA DI REPARTO È STATA D'AIUTO?							
	Totale	**Paziente**	**Parente**	**Azienda A**	**Azienda B**	**Azienda C**	**Azienda D**
Per niente	22,4%	28,6%	7,1%	12,5%	0,0%	7,7%	47,4%
Poco	12,2%	14,3%	7,1%	0,0%	0,0%	15,4%	21,1%
Abbastanza	44,9%	37,1%	64,3%	50,0%	55,6%	61,5%	26,3%
Molto	20,4%	20,0%	21,4%	37,5%	44,4%	15,4%	5,3%
UTILITÀ DELLA PRESENZA DEL FARMACISTA NEL SUPPORTO AL PAZIENTE PER LA TERAPIA							
	Totale	**Paziente**	**Parente**	**Azienda A**	**Azienda B**	**Azienda C**	**Azienda D**
Per niente	3,9%	5,6%	0.0%	0,0%	0,0%	0,0%	10,0%
Poco	2,0%	2,8%	0,0%	12,5%	0,0%	0,0%	0,0%
Abbastanza	37,3%	44,4%	20,0%	12,5%	11,1%	71,4%	35,0%
Molto	56,9%	47,2%	80,0%	75,0%	88,9%	28,6%	55,0%

** Valori compresi tra 1 (per niente soddisfatto) e 4 (molto soddisfatto)*

Tabella 15.VII

PRESENZA NEL GIRO DI VISITE					
	TOTALE	**AZ A**	**AZ B**	**AZ C**	**AZ D**
Sempre	15,4%	37,5%	11,1%	13,3%	10,0%
Il più delle volte	40,4%	50,0%	66,7%	46,7%	20,0%
Raramente	26,9%	12,5%	22,2%	40,0%	25.0%
Mai	17,3%	0,0%	0,0%	0,0%	45,0%
CONSIGLIO TERAPIA DURANTE IL GIRO DI VISITE					
	TOTALE	**AZ A**	**AZ B**	**AZ C**	**AZ D**
Si	48,9%	87,5%	88,9%	50,0%	15,0%
No	40,4%	12,5%	11,1%	40,0%	65,0%
Non so	10,6%	0,0%	0,0%	10,0%	20,0%
SPIEGAZIONI / CONSIGLI SU TERAPIA DURANTE SOMMINISTRAZIONE					
	TOTALE	**AZ A**	**AZ B**	**AZ C**	**AZ D**
Sempre	15,8%	nd	0,0%	0,0%	18,8%
Il più delle volte	42,1%	nd	100,0%	0,0%	37,5%
Raramente	15,8%	nd	0,0%	100,0%	12,5%
Mai	26,3%	nd	0,0%	0,0%	31,3%
SPIEGAZIONE SU COME PROSEGUIRE TERAPIA A DOMICILIO					
	TOTALE	**AZ A**	**AZ B**	**AZ C**	**AZ D**
Si	58,5%	87,5%	77,8%	81,3%	20,0%
No	34,0%	12,5%	22,2%	12,5%	65,0%
Non so	7,5%	0,0%	0,0%	6,3%	15,0%
CONSIGLI IN CASO DI EFFETTI INDESIDERATI					
	TOTALE	**AZ A**	**AZ B**	**AZ C**	**AZ D**
Si, in modo molto chiaro	43,1%	50,0%	66,7%	50,0%	22,2%
Si, ma non molto chiaramente	5,9%	0,0%	0,0%	18,8%	0,0%
Solo accennato	25,5%	25,0%	33,3%	25,0%	22,2%
Per niente	25,5%	25,0%	0,0%	6,3%	55,6%

Risultati sul questionario di valutazione della soddisfazione degli operatori sanitari

Il numero complessivo dei rispondenti al questionario sulla soddisfazione degli operatori sanitari è pari a 34, di cui 3 nell'Azienda A, 7 nell'Azienda B, 14 nell'Azienda C e 10 nell'Azienda D, con una prevalenza di medici rispetto agli infermieri. (Tab 15.VIII)

Entrambi gli operatori professionali hanno valutato utile la presenza del Farmacista di Dipartimento. In particolare, l'attività informativa e di aiuto alla compilazione della documentazione (sia per medici sia per infermieri), ed il supporto al personale infermieristico sugli aspetti gestionali (inventario e stoc-

*Tab 15.VIII - Distribuzione rispondenti (n=34)**

	N°	%
AZIENDA A	3	8,8
AZIENDA B	7	20,6
AZIENDA C	14	41,2
AZIENDA D	10	29,4
MEDICI	16	61,5
INFERMIERI	10	38,5

** In otto casi non è stato compilato il campo sul responder*

caggio) rappresentano le funzioni di maggiore importanza. E' stata buona anche l'utilità percepita dai medici sul possibile supporto del farmacista in fase di prescrizione (Fig. 15.10 e 15.11).

Per quali elementi il farmacista di reparto è di supporto al personale sanitario?

Figura 15.10 - Medici (n=16)

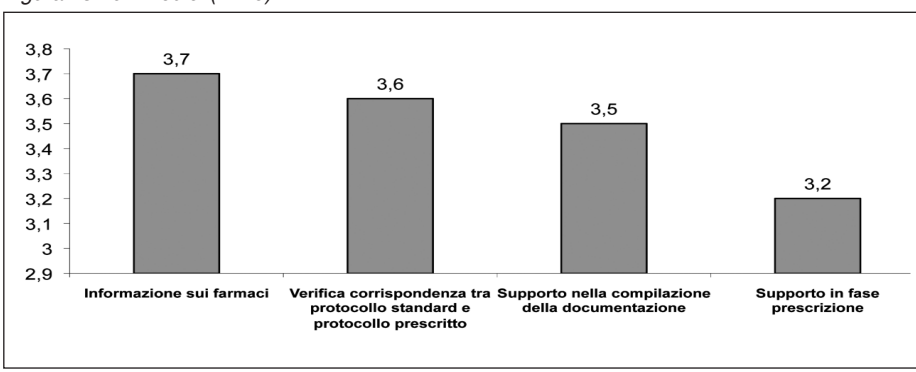
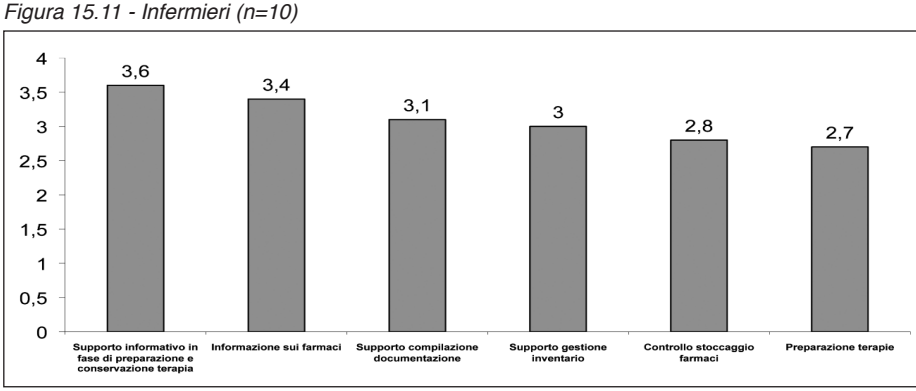


Figura 15.11 - Infermieri (n=10)



Valori compresi tra 1 (per niente utile) e 4 (molto utile)

Sia i medici sia il personale infermieristico ritengono importante il supporto del farmacista al paziente. Su aspetti specifici (consiglio sulla gestione della terapia, spiegazione / informativa su terapia alla dimissione, spiegazione / informativa sull'effetto dei farmaci) la valutazione è abbastanza uniforme, con la percezione di utilità che risulta maggiore tra i medici rispetto al personale infermieristico (Tab. 15.VIII e Fig.15.12).

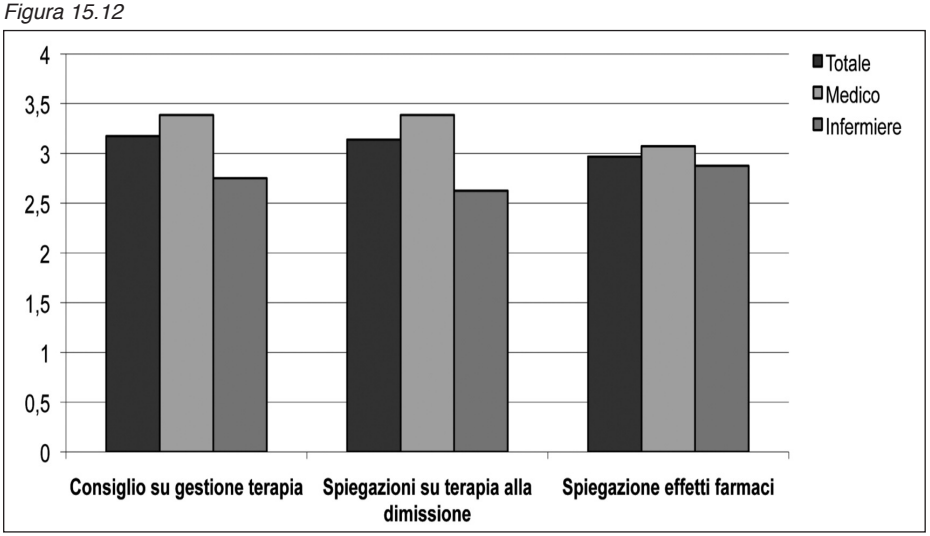
Il Farmacista di Dipartimento è di supporto al paziente? (n=30 su totale; 13 su medici; 10 su infermieri)

Tab 15.VIII

	Totale	Medici	Infermieri
Sempre	13,3%	15,4%	10,0%
Il più delle volte	76,7%	76,9%	80,0%
Raramente	6,7%	7,7%	0,0%
Mai	3,3%	0,0%	10,0%

*Fattori per cui è utile la presenza del farmacista in reparto per i pazienti (n=30 su totale; 13 su medici; 10 su infermieri)**

Figura 15.12



Valori compresi tra 1 (per niente utile) e 4 (molto utile)

L'opinione positiva sul supporto al paziente ed all'attività professionale nei Dipartimenti onco-ematologici, ha infine indotto i *responder* a suggerire l'estensione della sperimentazione ad altri servizi / reparti della realtà ospedaliera e ad esprimere un giudizio sostanzialmente positivo sulla presenza del Farmacista in reparto, soprattutto per la possibilità di un confronto / supporto informativo (Tab 15.IX, Tab 15 X e Tab 15.XI).

E' utile ed ampliabile ad altri servizi / reparti l'esperienza del Farmacista di Dipartimento?
(n=30 su totale; 14 su medici; 10 su infermieri)

Tab 15.IX - A supporto del paziente

	Totale	Medici	Infermieri
Per niente	3,1%	0,0%	10,0%
Poco	9,4%	7,1%	10,0%
Abbastanza	37,5%	28,6%	40,0%
Molto	50,0%	64,3%	40,0%

Tab 15.X - A supporto del personale medico-infermieristi

	Totale	Medici	Infermieri
Per niente	6,3%	0,0%	20,0%
Poco	6,3%	0,0%	10,0%
Abbastanza	34,4%	35,7%	30,0%
Molto	53,1%	64,3%	40,0%

Giudizio su esperienza del Farmacista di Dipartimento
(n=30 su totale; 14 su medici; 10 su infermieri)

Tab 15.XI

	Totale	Medici	Infermieri
Positiva, per	90,6%	100,0%	80,0%
- possibilità di confronto / consiglio	69,9%	70,6%	80,0%
- alleggerimento carico di lavoro	20,7%	29,4%	0,0%
Negativa	9,4%	0,0%	20,0%

15.4 Considerazioni conclusive e prospettive future

La sperimentazione della figura del Farmacista di Dipartimento ha prodotto almeno quattro importanti risultati.

In primo luogo nelle cinque realtà aziendali, oggetto della sperimentazione, sono stati attivati/rafforzati/migliorati importanti processi, necessari per lo sviluppo delle politiche nazionali/regionali sull'uso appropriato dei medicinali.

Il caso più emblematico è rappresentato dai Registri AIFA-Onco. Tali Registri, come noto, sono stati istituiti come strumento di programmazione e controllo dell'attività prescrittiva in ambito oncologico, di *follow-up* dei pazienti eleggibili al trattamento (e trattati) e di supporto alla gestione degli accordi di rimborso / prezzo condizionato (*payment for performance* e *risk-sharing*).

Le Aziende Sanitarie rappresentano l'anello fondamentale nella gestione dei Registri, essendo a loro affidate la registrazione dei pazienti, la rivalutazione degli stessi e, in caso di chiusura della scheda, la richiesta di rimborso all'impresa farmaceutica titolare della relativa AIC.

La presenza del Farmacista di Dipartimento è coincisa con una forte accelerazione del numero di pazienti inseriti in Registri, un sensibile aumento delle rivalutazioni, del numero di schede chiuse, delle richieste di rimborso. L'incremento del numero di pazienti inseriti in Registro non solo consente una maggiore verifica di appropriatezza della prescrizione, ma rappresenta un fattore di facilitazione dell'accesso alle terapie oncologiche. Una recente pubblicazione ha infatti dimostrato che i medicinali soggetti ad accordi di prezzo / rimborso condizionati godono di un accesso al mercato (inteso come tempi di accesso e tasso di penetrazione) superiore agli altri farmaci oncologici.

La richiesta di rimborso rappresenta il naturale completamento dell'applicazione degli accordi contrattuali di prezzo e rimborso condizionato ed un fattore, potenzialmente importante, di risparmio per il SSN e di possibile ri-allocazione delle risorse ottenute da tale risparmio a favore di cure costo-efficaci.

Un altro aspetto di rilievo è l'attenzione alle attività essenziale di vigilanza e prevenzione del rischio. I numeri non sono particolarmente rilevanti in termini assoluti, ma la sola consapevolezza di importanza e l'avvio della rilevazione dei *near miss* rappresentano un passo in avanti nella gestione attiva del Rischio Clinico nelle Aziende Sanitarie. La rilevazione dei *near miss* è anche un indicatore indiretto di esito, in quanto tale rilevazione può evitare rilevanti effetti negativi sulla salute dei pazienti.

Un ulteriore elemento di rilievo è una maggiore attenzione all'utilizzo dei medicinali fuori indicazione registrata. Oltre all'aumento del numero di richieste, si assiste (anche se in solo due realtà aziendali), ad un incremento delle approvazioni di utilizzo fuori indicazione, segno di una maggiore attenzione da parte del richiedente alle regole previste a livello nazionale (evidenze post Fase II) e a quelle contenute in eventuali regolamenti aziendali.

Un secondo risultato è il potenziale aumento dell'efficienza nell'uso delle

risorse, misurato in termini di riduzione delle scorte di reparto. In quattro dei cinque casi aziendali si è assistito ad una sensibile riduzione del valore delle scorte di medicinali in reparto tra il primo ed il secondo semestre del 2010. Sarebbe necessaria una valutazione di lungo termine sull'andamento delle scorte, per capire quanto questo andamento sia, almeno in parte, da attribuire alla presenza di un Farmacista di Dipartimento, o sia invece trend usuale nelle Aziende Sanitarie (è possibile che nel secondo semestre la giacenza media in reparto sia sistematicamente inferiore al primo semestre, per esigenze di rispetto del budget ed in assenza di una efficace programmazione degli ordini); dovuto ad altri fenomeni aziendali. La gestione a scorta dei medicinali riguarda poi solo in parte gli oncologici, visto il frequente allestimento centralizzato delle terapie antiblastiche. La contrazione delle scorte è stata però tale (da un mimino del 32% ad un massimo dell'88%, pur nelle differenti modalità di rilevazione) da poterla attribuire all'influenza positiva del Farmacista di Dipartimento.

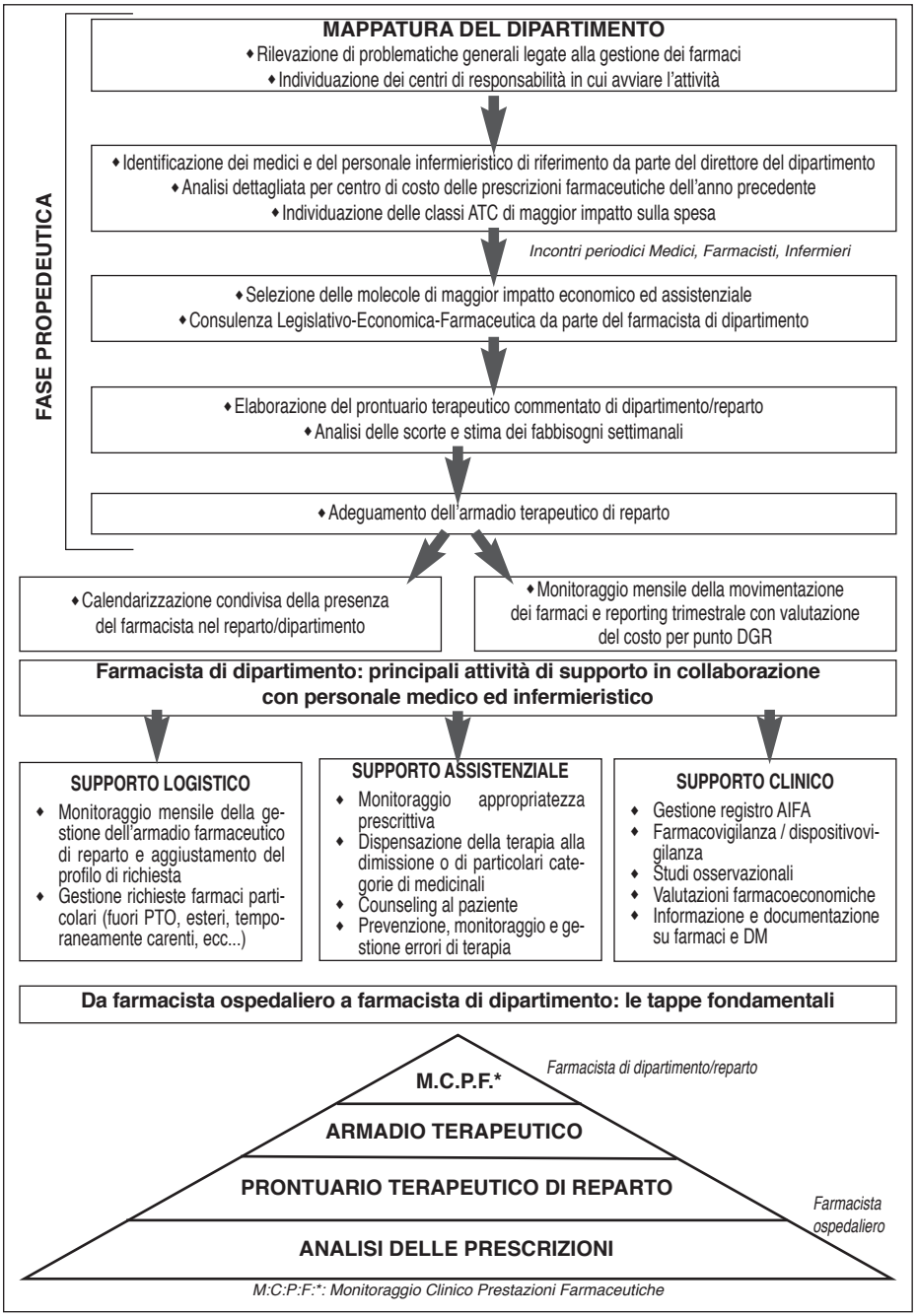
Un terzo elemento è la grande difficoltà emersa nella definizione di indicatori di esito e nella raccolta di dati finalizzati ad alimentare tali indicatori. A parte la segnalazione dei *near miss*, che solo indirettamente misurano un potenziale esito (negativo) evitato, la scelta è ricaduta sulle ri-ospedalizzazioni per eventi avversi, associabili ad un inadeguata terapia somministrata o suggerita alla dimissione del paziente.

Oltre all'esito clinico, si è proceduto anche ad una valutazione di percezione della soddisfazione della presenza e dell'attività del Farmacista di Dipartimento da parte degli altri professionisti sanitari (clinici ed infermieri) e dei pazienti. Tali questionari hanno dato un esito molto favorevole, rilevando una sostanziale utilità percepita del Farmacista di Dipartimento sia da parte del paziente (con una sola eccezione rappresentata da un caso aziendale) sia del personale medico ed infermieristico. I risultati vanno comunque interpretati con molta prudenza, dato il numero limitato di rispondenti ed una loro distribuzione non uniforme tra i diversi casi aziendali (in uno dei cinque ospedali non si è proceduto ad alcuna rilevazione).

Il quarto ed ultimo aspetto, strettamente collegato ai precedenti, è l'importante valore esperienziale del progetto. I casi analizzati rappresentano un utile supporto alle Aziende Sanitarie che volessero investire nella figura del Farmacista di Dipartimento, forniscono una prima mappatura dei possibili indicatori di monitoraggio dell'impatto di tale investimento e suggeriscono delle soluzioni pratiche ai problemi emersi nell'avvio e/o sviluppo di processi rilevanti.

Il paragrafo 15.2 e 15.3 forniscono un'analisi sistematica delle problematiche collegate alla gestione di iniziative già avviate (per es. Registri AIFA) e di processi assenti o poco sviluppati nella maggior parte dei cinque casi indagati (es. Segnalazioni dei *near miss*), sui quali il Farmacista di Dipartimento può avere un ruolo fondamentale di facilitatore, rispettivamente, nella gestione ed implementazione dei processi aziendali. Questo può contribuire ulteriormente a valorizzare la sua

Figura 15.13 - Flow-chart del Farmacista di Dipartimento



professionalità per il raggiungimento nelle Aziende Sanitarie di condizioni di efficacia, efficienza e, in ultima istanza, economicità, intese come capacità delle Aziende Sanitarie di tutelare la salute dei pazienti, soddisfare (e guidare) le loro aspettative, utilizzando al meglio le risorse disponibili.

Bibliografia

Heckman JJ e Robb R – 1985 - Alternative methods for evaluating the impact of interventions, in J. Heckman and B. Singer (Eds.), Longitudinal Analysis of Labor Market Data, Vol 10, pp. 156-245. New York: Cambridge University Press

Russo P, Mennini FS, Siviero PD, Rasi G, Time to market and patient access to new oncology products in Italy: a multistep pathway from European context to regional health care providers, Annals of Oncology, 2010, 21(10): 2081-2087

PARTE QUARTA

CAPITOLO 16 - CONSIDERAZIONI FINALI

16. Considerazioni finali

16.1 La trasferibilità

Il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) presenta un'alta complessità per gli aspetti tecnici e gestionali nonché professionali che lo caratterizzano, i quali hanno subito negli ultimi decenni mutamenti assai notevoli. Per continuare, quindi, a garantire un'assistenza sanitaria di tipo universalistico tesa alla qualità e all'equità delle cure nel rispetto dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) e ottimizzare nel contempo tutte le risorse disponibili, occorre un forte contributo da parte di tutti gli attori del sistema salute, che ritenga come valore aggiunto l'integrazione interdisciplinare, interprofessionale e intersettoriale.

Necessita un forte impegno manageriale per la promozione della cultura della sicurezza che non si genera in modo autonomo ma deriva dalla condivisione di competenze, attitudini e valori all'interno dell'organizzazione stessa. La diffusione e la trasferibilità di qualsiasi iniziativa tesa al miglioramento delle cure deve trovare riscontro e riflettersi nella continua evoluzione dell'assistenza sanitaria e nell'equilibrio tra autonomia organizzativa del singolo ospedale e soddisfazione del paziente e dell'operatore sanitario.

Indubbiamente ci sono dei principi trasversali che regolano la *mission* di qualsiasi Azienda che si trova a programmare iniziative di prevenzione per la Sicurezza dei pazienti tali da identificare, analizzare, valutare e trattare i rischi legati all'assistenza sanitaria e quindi alla prevenzione degli errori in terapia.

L'impegno alla *resilienza* si vede nel tentativo dell'organizzazione intera di fronteggiare i problemi e nella consapevolezza che se non corretti possono determinare effetti rilevanti. Tale impegno si concretizza in una serie di interventi fra cui:

- sviluppare e valorizzare solide competenze professionali;
- favorire un clima collaborativo e una comunicazione chiara e trasparente tra operatori sanitari;
- fornire agli operatori sanitari strumenti (linee guida, raccomandazioni, evidenze di buone pratiche) per la gestione del rischio clinico;
- attuare iniziative di formazione nello specifico settore della prevenzione degli errori in terapia;
- sollecitare l'istituzione di gruppi di lavoro multidisciplinari e multiprofessionali per un concreto *lavoro di squadra;*
- promuovere la segnalazione e la discussione di eventi avversi.

La Sicurezza dei pazienti richiede innovazioni cliniche, processi di miglio-

ramento, sistemi tecnologici informativi supportati da radicali cambiamenti culturali.

16.2 Impatto sull'organizzazione aziendale.

Premesso che è acclarato che l'approccio multidisciplinare qualifica l'intervento assistenziale e ne riduce i rischi, l'inserimento della figura del farmacista nell'èquipe sanitaria ospedaliera a livello dipartimentale e di reparto, come peraltro si può desumere da esperienze europee ed extra europee, rappresenta fattore di ulteriore qualità e sicurezza. La progettazione e la sperimentazione di modelli organizzativi e gestionali comporta un'integrazione di tutte le professioni, la necessità di lavorare in squadra e una comunicazione efficace. Nell'ambito della *Clinical Governance* il Farmacista di Dipartimento, contribuisce alla sicurezza dei pazienti, concorrendo da una lato a prevenire gli errori in terapia farmacologica e minimizzarne gli esiti, dall'altro alla programmazione budgetaria ed alla definizione dei costi standard, in collaborazione con le Direzione Sanitarie. Analogamente, i piani di sicurezza Aziendali, potranno - attraverso la collaborazione del farmacista "sul campo" – affinare conoscenze utili alla prevenzione primaria ed ai piani formativi. Ai fini del monitoraggio, controllo e finanziamento il Farmacista di Dipartimento trova utile collocazione non solo in ambito oncologico, ma anche nella gestione dei farmaci per le malattie rare, per la valutazione di efficacia e di rischio delle molecole di nuova introduzione, per approfondire le tematiche esposte dai collaboratori scientifici dei produttori farmaceutici, per collaborare con le Aziende Sanitarie territoriali ai fini della dispensazione domiciliare dei farmaci H, per la partecipazione a particolari impegni del Comitato Etico. Le farmacie ospedaliere nell'ambito dell'informazione e documentazione scientifica sul farmaco hanno il compito di divulgare informazioni relative a: Prontuario Terapeutico Ospedaliero (PTO); procedure, protocolli, sostituzione di principi attivi, possibilmente attraverso strumenti elettronici (Raccomandazione ministeriale n. 7/2008). Appare fondamentale, quindi, la funzione di verifica in reparto, ad opera del Farmacista di Dipartimento, circa le azioni promosse dalla Farmacia Ospedaliera e dalla Commissione per il PTO.

Un'ulteriore importante funzione del Farmacista di Dipartimento è quella di migliorare l'appropriatezza prescrittiva. Questo presuppone, di norma, anche una valutazione di efficacia dei trattamenti farmacologici (valutazioni di processo e di esito). In questo scenario, la figura del Farmacista di Dipartimento assume notevole rilevanza in quanto, di concerto con la Direzione Sanitaria, potrà eseguire al meglio analisi farmacoeconomiche (minimizzazione dei costi, costo/efficacia, costo/beneficio, costo/utilità).

L'assistenza al paziente oncologico è sempre più complessa e necessita di un approccio integrato e multidisciplinare. E' lo stesso medico oncologo, con visione olistica del paziente, che richiede il contemporaneo supporto di un *team* multidisciplinare.

La terapia farmacologia della patologia tumorale, infatti, riveste elementi di elevata complessità a partire dallo sviluppo di un nuovo farmaco sino ad arrivare alle modalità di somministrazione specifiche dei farmaci oncologici, con l'ausilio dei più sofisticati dispositivi medici, nonché al monitoraggio dell'appropriatezza d'uso e dei possibili eventi avversi.

Il Farmacista clinico di Dipartimento, quindi, sempre più è visto quale figura professionale indispensabile nel *team* oncologico.

Egli, nell'iter diagnostico-terapeutico, oltre ad occuparsi della reperibilità, preparazione, conservazione, trasporto e smaltimento dei farmaci oncologici, coadiuva il medico nella rilevazione delle interazioni farmacologiche, nella valutazione della co-morbilità dei pazienti oncologici, si adopera nella gestione della sicurezza degli operatori durante la manipolazione dei farmaci antiblastici e rappresenta un componente di riferimento del *team* per garantire appropriatezza e sicurezza della terapia.

Una continua collaborazione con le strutture deputate al controllo del Rischio clinico, Commissione PTO e Medicina Legale, oltre alla Direzione Sanitaria, può migliorare il monitoraggio degli eventi avversi. All'interno delle Commissioni per il Prontuario Ospedaliero è necessario effettuare delle valutazioni del rischio ogni volta che si inserisce un nuovo medicinale e darne comunicazione a tutti gli operatori sanitari. Una comunicazione efficace, tempestiva, mirata, completa, non ambigua e facilmente comprensibile da chi la deve ricevere, contribuisce a ridurre gli errori e migliorare la sicurezza dei pazienti. Il Farmacista di Dipartimento assume, a tal fine, importanza strategica nell'intero processo.

La sua presenza, sempre più tesa ad attivare collaborazioni sinergiche con altre figure professionali, non può che determinare un incremento della qualità dell'assistenza, a tutto vantaggio del paziente.

16.3 Il Glossario

I Sistemi Sanitari operano in un contesto di relazioni e di confronto continuo e ciò consente di valutare e condividere aree di miglioramento, scambio di competenze, diffusione di buone pratiche e di sviluppare conoscenze e sinergie. Diviene fondamentale, quindi, poter fruire di un lessico comune che consenta di dialogare e di comprendersi a garanzia della qualità dell'assistenza sanitaria.

In quest'ottica il Ministero della Salute ha reso disponibile sul portale http://www.salute.gov.it/qualita/paginaInternaQualita.jsp?id=314&menu=sicurezza un Glossario per la Sicurezza dei pazienti e per la gestione del rischio clinico, elaborato da esperti, che hanno tenuto conto dei documenti prodotti su tale tematica a livello nazionale ed internazionale.

Il documento risponde all'esigenza di diffondere un linguaggio comune sul territorio nazionale a supporto delle iniziative in tema di rischio clinico, delle attività di formazione e dell'implementazione del Protocollo di monitoraggio degli Eventi sentinella.

Il Glossario contiene le voci, correntemente in uso, definite dalla letteratura internazionale e riportate secondo l'ordine alfabetico; costituisce un'integrazione di analoghi glossari già predisposti a livello regionale, nazionale ed internazionale.

Il Glossario va considerato quale strumento dinamico e, pertanto, soggetto a periodico aggiornamento in rapporto con l'evoluzione, nel tempo, delle specifiche problematiche ed in accordo con le evidenze scientifiche disponibili.

Il Manuale è stato realizzato dall'Ufficio III –Dipartimento della Programmazione e dell'Ordinamento del Servizio sanitario nazionale- Direzione Generale della Programmazione Sanitaria (*Alessandro Ghirardini, Roberta Andrioli, Rosetta Cardone, Susanna Ciampalini, Antonietta Colonna, Angela De Feo, Daniela Furlan, Lucia Guidotti, Giorgio Leomporra, Claudio Seraschi*), dalla Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie (SIFO) (*Laura Fabrizio, Francesco Cattel, Maria Grazia Celeste, Pietro Finocchiaro, Piera Polidori, Margherita Rinaldi, Giovanna Scroccaro, Francesca Venturini*), dalla Federazione degli Ordini dei Farmacisti Italiani, FOFI (*Andrea Mandelli, Antonio Mastroianni, Mario Giaccone, Flavio Lagona*), dall' Associazione Italiana Oncologi Medici (*Marco Venturini*), dalla European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) (*Roberto Frontini*), dall'Istituto Clinico Humanitas Cancer Center, Rozzano (MI) (*Armando Santoro*), dall'Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, S. Giovanni Rotondo, (FG) (*Domenico Di Bisceglie*), dall'Università degli Studi del Piemonte Orientale, (NO), dall'Università Bocconi, (MI) (*Claudio Jommi*) e con il contributo dell'AIFA.
La realizzazione del Manuale è stata possibile grazie all'attenzione di Filippo Palumbo, Capo del Dipartimento della Programmazione e dell'Ordinamento del Servizio Sanitario Nazionale, e di Francesco Bevere, Direttore della Direzione generale della Programmazione sanitaria, che hanno promosso con entusiasmo questo Progetto innovativo.

Hanno redatto il Manuale i seguenti autori:

Roberta Andrioli Stagno (Ministero della Salute),
Isabella Bertazzi (Istituti Fisioterapici Ospedalieri, IFO, Roma),
Mario Boccadoro (Azienda Ospedaliero - Universitaria San Giovanni Battista di Torino, Le Molinette)
Giandomenico Cannizzaro (Ministero delal Salute)
Rosetta Cardone (Ministero della Salute)
Guerino Carnevale (Ministero della Salute)
Francesco Cattel (SIFO)
Maria Grazia Celeste (SIFO)
Maria Cecilia Cetini (SIFO),
Susanna Ciampalini (Ministero della Salute)
Libero Ciuffreda (A.O.U. San Giovanni Battista – Torino)
Antonio Colicchia (SIFO)
Antonietta Colonna (Ministero della Salute)
Alessandro D'Arpino (SIFO)
Angela De Feo (Ministero della Salute)
Domenico Di Bisceglie (IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, FG)

Laura Fabrizio (SIFO)
Roberto Frontini (EAHP)
Daniela Furlan (Ministero della Salute)
Alessandro Ghirardini (Dirigente Ufficio III, DG Programmazione sanitaria, Ministero della Salute)
Mario Giaccone (FOFI)
Stefania Gori (AIOM)
Claudio Jommi (Università degli Studi del Piemonte Orientale, Novara e Università Bocconi (MI))
Giorgio Leomporra (Ministero della Salute)
Raffaella La Russa (SIFO)
Andrea Manfrin (Medway School of Pharmacy University of Kent and Greenwich)
Leonardo Miscio (IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, FG)
Piera Polidori (SIFO)
Armando Santoro (Istituto Clinico Humanitas Cancer Center, Rozzano (MI))
Elisa Sciorsci (SIFO)
Margherita Rinaldi (SIFO)
Stefano Rosso (A.O.U. San Giovanni Battista – Torino)
Giovanna Scroccaro (SIFO)
Claudio Seraschi (Ministero della Salute)
Francesca Venturini (SIFO)
Marco Venturini (AIOM)

Si ringraziano per il contributo e la collaborazione
Antonella Anastasia (Humanitas Cancer Center, Rozzano – MI)
Silvana Bavetta (SIFO)
Paolo Bironzo (A.O.U. San Giovanni Battista – Torino)
Silvia Cammarata (SIFO)
Chiara Carollo (SIFO)
Maria Grazia Cattaneo (SIFO)
Federica Cavallo (A.O.U. San Giovanni Battista – Torino)
Eleonora Cerutti (SIFO)
Eleonora Cesqui (SIFO)
Ilaria Corti (SIFO)
Roberta Di Stefano (SIFO)
Maria Teresa Dinatolo (SIFO)
Sabrina Egman (ISMETT –Palermo)

Giovanna Fazzina (SIFO)
Silvano Giorgi (SIFO)
Nicola Giuliani (IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, FG)
Donata Iozzi (SIFO)
Rita Mazza (Humanitas Cancer Center, Rozzano – MI)
Davide Paoletti (SIFO)
Evelyn Pennone (SIFO)
Carla Peschi (SIFO)
Alessio Provenzani (SIFO)
Daniela Scala (SIFO)
Matilde Scaldaferri (SIFO)
Roberto Tessari (Ospedale Sacro Cuore - Don Calabria, Negrar)
Francesca Venuti (SIFO)
Valentina Zampardi (SIFO),

Si ringraziano:

Le Direzioni Aziendali delle Strutture Sanitarie coinvolte nella fase di sperimentazione:

Azienda Ospedaliero - Universitaria San Giovanni Battista di Torino (Le Molinette)
Istituto Oncologico Veneto IRCCS
Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona
Istituto Tumori "Giovanni Paolo II"- IRCCS Ospedale Oncologico di Bari
Ospedale " San Vincenzo " di Taormina dell'Azienda Sanitaria Provinciale di Messina.

I Direttori delle Farmacie Ospedaliere

Giangiuseppe Console
Vincenzo Moretti
Carmela Sgroi
Silvana Stecca
Angelo C. Palozzo

I Farmacisti Tutor

Celestino Bufarini
Francesco Cattel
Patrizia Nardulli
Francesco Paganelli
Giovanni Vega

I Farmacisti Borsisti
Silvia Cammarata
Lorena Chiricosta
Lucia Esposito
Sabrina Guglielmi
Paola Troisi

I docenti al Corso di formazione propedeutico allo svolgimento del Programma:
Francesco Berardo (SIFO)
Isabella Bertazzi (Istituti Fisioterapici Ospedalieri – IFO. Roma)
Paola Brusa (Facoltà di Farmacia, Università degli Studi di Torino)
Giandomenico Cannizzaro (Ministero delal Salute)
Francesco Cattel (SIFO)
Alessandra Checcoli (SIFO)
Monica Capasso (Ministero della Salute)
Rosetta Cardone (Ministero della Salute)
Guerino Carnevale (Ministero della Salute)
Maria Grazia Cattaneo (SIFO)
Maria Grazia Celeste (SIFO)
Susanna Ciampalini (Ministero della Salute)
Antonio Colicchia (SIFO)
Domenica Costantino (SIFO)
Alessandro D'Arpino (SIFO),
Angela De Feo (Ministero della Salute)
Domenico Di Bisceglie (IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, FG)
Laura Fabrizio (SIFO)
Pietro Finocchiaro (SIFO)
Roberto Frontini (EAHP)
Daniela Furlan (Ministero della Salute)
Alessandro Ghirardini (Dirigente Ufficio III, DG Programmazione sanitaria, Ministero della Salute)
Raffaella La Russa (SIFO)
Giorgio Leomporra (Ministero della Salute)
Silvia Manfrè (SIFO)
Carmela Matera (Ministero della Salute)
Andrea Messori (SIFO)
Leonardo Miscio (IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, FG)

Angelo Palozzo (SIFO)
Angelo Pecere (SIFO)
Paolo Pedrazzoli (AIOM, Fondazione IRCCS Policlinico san Matteo Pavia)
Piera Polidori (SIFO)
Margherita Rinaldi (SIFO)
Armando Santoro (Istituto Clinico Humanitas Cancer Center, Rozzano (MI))
Giulio Scoppola (Ospedale S. Spirito, Roma)
Giovanna Scroccaro (SIFO)
Claudio Seraschi (Ministero della Salute)
Anna Sgrò (Ministero della Salute)
Liliana Tirimbelli (SIFO)
Francesca Venturini (SIFO)
Marco Venturini (SIFO)

la Segreteria Nazionale SIFO
Annalisa Codazzi
Chiara Bernocchi
Micol Ginolfi
Laura Grimoldi
Giusy Lucente

per il contributo e per i suggerimenti forniti:
Carlo Tomino (AIFA)
Laura Caparotta (Facoltà di Farmacia, Università degli Studi di Padova)

per la revisione del Manuale:
Antonio Colicchia (SIFO)

Finito di stampare nel mese di ottobre 2011 da Centro Rotoweb
Via Tazio Nuvolari, 16 - 00011 Tivoli Terme (Roma)